

DUỢC THUẬT QUỐC GIA VIỆT NAM
(Vietnamese National Drug Formulary)

Bản quyền tác giả thuộc Hội đồng Dược thư quốc gia Việt Nam và Trung tâm Dược điền - Dược thư Việt Nam. Các hình thức in lại và sao chép phải được sự đồng ý bằng văn bản của Hội đồng Dược thư quốc gia Việt Nam và Trung tâm Dược điền - Dược thư Việt Nam.

TRUNG TÂM DƯỢC ĐIỀN - DƯỢC THƯ VIỆT NAM

Địa chỉ: Số 48 phố Hai Bà Trưng, quận Hoàn Kiếm, TP. Hà Nội

Điện thoại: (84-4) 38256905

Fax: (84-4) 39343547

E-mail: hdddvn@vnn.vn

BỘ Y TẾ

DƯỢC THU QUỐC GIA VIỆT NAM
(Vietnamese National Drug Formulary)

Lần xuất bản thứ hai

(Tái bản lần thứ nhất có sửa chữa)

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
HÀ NỘI - 2018

Hà Nội, ngày 29 tháng 5 năm 2015

QUYẾT ĐỊNH

Về việc ban hành bộ “Dược thư quốc gia Việt Nam, lần xuất bản thứ hai”

BỘ TRƯỞNG BỘ Y TẾ

Căn cứ Luật Dược số 34/2005/QH11 ngày 14/6/2005;

Căn cứ Nghị định số 79/2006/NĐ-CP ngày 09/8/2006 của Chính phủ quy định chi tiết thi hành một số điều của Luật Dược;

Căn cứ Nghị định số 63/2012/NĐ-CP ngày 31/8/2012 của Chính phủ quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Bộ Y tế;

Xét đề nghị của Chủ tịch Hội đồng Dược thư quốc gia Việt Nam về việc ban hành bộ “Dược thư quốc gia Việt Nam, lần xuất bản thứ hai”;

Xét đề nghị của Cục trưởng Cục Quản lý Dược,

QUYẾT ĐỊNH:

Điều 1. Ban hành kèm theo Quyết định này bộ “Dược thư quốc gia Việt Nam, lần xuất bản thứ hai”, bao gồm 700 chuyên luận thuốc và 24 chuyên luận hướng dẫn chung.

Điều 2. Dược thư quốc gia Việt Nam là tài liệu chính thức của Bộ Y tế nhằm cung cấp cho các thầy thuốc và cán bộ y tế những hiểu biết đúng về thuốc và sử dụng thuốc an toàn, hợp lý, hiệu quả.

Điều 3. Các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh, cơ sở cấp phát thuốc, cơ sở sản xuất, kinh doanh thuốc phòng bệnh, chữa bệnh cho người, viện nghiên cứu y dược, trường đại học, trung học y dược, các thầy thuốc cần nghiên cứu, nắm vững nội dung của Dược thư quốc gia Việt Nam để áp dụng trong công tác chăm sóc, bảo vệ và nâng cao sức khỏe nhân dân.

Điều 4. Quyết định này có hiệu lực kể từ ngày ký ban hành. Những quy định trước đây trái với quy định tại Dược thư quốc gia Việt Nam, lần xuất bản thứ hai đều bị bãi bỏ.

Điều 5. Các Ông/Bà Chánh Văn phòng Bộ Y tế, Cục trưởng Cục Quản lý Dược, Cục trưởng Cục Quản lý khám chữa bệnh, Vụ trưởng Vụ Kế hoạch Tài chính, Cục trưởng Cục Khoa học Công nghệ & Đào tạo, Giám đốc Bệnh viện, Viện có giường bệnh trực thuộc Bộ Y tế, Giám đốc Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương, Hiệu trưởng các trường Đại học Y, Dược, Chủ tịch Hội đồng Dược thư quốc gia Việt Nam, Viện trưởng Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương, Giám đốc Trung tâm Dược điện - Dược thư Việt Nam, Thủ trưởng đơn vị có liên quan chịu trách nhiệm thi hành Quyết định này./.

BỘ TRƯỞNG

(Đã ký)

Nguyễn Thị Kim Tiến

LỜI NÓI ĐẦU

Dược thư quốc gia Việt Nam ra đời lần đầu tiên năm 2002 do Bộ Y tế biên soạn và ban hành với sự hỗ trợ của Cơ quan hợp tác và phát triển quốc tế Thụy Điển. Bộ sách bao gồm 500 chuyên luận thuốc gốc và 20 chuyên luận chung. Năm 2007, Bộ Y tế tiếp tục ban hành Bản bổ sung với 100 chuyên luận thuốc. Sau hơn mươi năm ban hành và áp dụng, Dược thư quốc gia Việt Nam đã trở thành cẩm nang trong công việc hàng ngày của thầy thuốc và cán bộ y tế, là tài liệu tham chiếu quan trọng cho các hoạt động liên quan đến sử dụng thuốc tại các bệnh viện và các cơ sở y - dược trong toàn quốc.

Hoạt động biên soạn Dược thư quốc gia Việt Nam đã trở thành công việc thường xuyên của Bộ Y tế. Từ năm 2009, Bộ Y tế tiếp tục cập nhật và biên soạn mới các chuyên luận Dược thư quốc gia Việt Nam. Năm 2011, Bộ Y tế ban hành cuốn Dược thư quốc gia Việt Nam 2, tập I với 150 chuyên luận thuốc được sửa đổi, bổ sung cập nhật và 10 chuyên luận thuốc mới.

Từ năm 2012 đến nay, hoạt động biên soạn Dược thư quốc gia đã đạt được những thành quả đáng kể, Hội đồng Dược thư quốc gia đã hoàn thành việc sửa đổi, bổ sung cập nhật 450 chuyên luận thuốc, biên soạn mới 90 chuyên luận thuốc gốc và 24 chuyên luận chung. Các chuyên luận thuốc được biên soạn theo một quy trình chặt chẽ, khoa học bởi các chuyên gia có trình độ chuyên môn, có kiến thức y dược sâu rộng và với tinh thần trách nhiệm cao.

Trong lần xuất bản này, các chuyên luận thuốc của cuốn Dược thư quốc gia Việt Nam 2, tập I được tập hợp cùng với 540 chuyên luận mới biên soạn tạo thành bộ Dược thư quốc gia Việt Nam lần xuất bản thứ hai bao gồm 700 chuyên luận thuốc và 24 chuyên luận chung, giúp cán bộ y tế dễ tra cứu và sử dụng.

Hội đồng Dược thư quốc gia Việt Nam xin trân trọng cảm ơn các chuyên gia y, dược đã đóng góp công sức, thời gian và kiến thức quý báu của mình cho bộ Dược thư quốc gia Việt Nam lần xuất bản thứ hai.

Hội đồng Dược thư quốc gia Việt Nam xin chân thành cảm ơn Lãnh đạo Bộ Y tế luôn quan tâm chỉ đạo, tạo điều kiện thuận lợi trong suốt quá trình tổ chức biên soạn.

Hội đồng Dược thư quốc gia Việt Nam cũng xin bày tỏ lời cảm ơn tới các cán bộ của Trung tâm Dược điển - Dược thư Việt Nam, Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương, Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật và các tổ chức, cá nhân đã nhiệt tình đóng góp cho công tác biên soạn, hoàn thành bản thảo, xuất bản và in ấn tài liệu quý giá này.

HỘI ĐỒNG DƯỢC THƯ QUỐC GIA VIỆT NAM

CHỦ TỊCH

TS. Nguyễn Quốc Triệu

NỘI DUNG

Quyết định Ban hành Dược thư quốc gia Việt Nam lần xuất bản thứ hai, 5

Lời nói đầu, 7

Hội đồng Dược thư quốc gia Việt Nam II, 9

Hội đồng nghiệm thu Dược thư quốc gia Việt Nam II, 12

Trung tâm Dược điển - Dược thư Việt Nam, 12

Danh mục các chuyên luận thuốc, 13

Ký hiệu chữ viết tắt, 33

Các chuyên luận chung, 37

 Hướng dẫn sử dụng Dược thư quốc gia Việt Nam, 39

 Kê đơn thuốc, 40

 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

 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, 70

 Sử dụng hợp lý thuốc kháng sinh cephalosporin, 72

 Thuốc chống loạn thần, xử trí các tác dụng không mong muốn, 75

 Tình hình bệnh lao, lao kháng thuốc và sử dụng hợp lý thuốc chống lao, 77

 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

 Dị ứng thuốc, 85

 Ngộ độc và thuốc giải độc, 90

 Dược động học và các thông số chính, 93

 Tương tác thuốc, 95

Các chuyên luận thuốc, 99

Các phụ lục, 1497

Phụ lục 1: Xác định diện tích bề mặt thân thể người từ chiều cao và cân nặng, 1499

Phụ lục 2: Pha thêm thuốc tiêm vào dịch truyền tĩnh mạch, 1500

Phụ lục 3: Phân loại thuốc theo mã giải phẫu - điều trị - hóa học (mã ATC), 1510

Mục lục tra cứu, 1529

HỘI ĐỒNG DƯỢC THU QUỐC GIA VIỆT NAM II

(Theo Quyết định số: 3934/QĐ-BYT ngày 14/10/2009 và
Quyết định số: 1842/QĐ-HĐĐTQGVNII ngày 07/6/2011 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

Chủ tịch:

TS. Nguyễn Quốc Triệu

Phó Chủ tịch:

TS. Cao Minh Quang

PGS.TS. Trịnh Văn Lầu

TS. Nguyễn Văn Tựu

DS. Nguyễn Văn Thanh

PGS.TS. Lương Ngọc Khuê

PGS.TS. Trần Thị Oanh

ThS. Nguyễn Quang Ân

Thư ký:

ThS. Đặng Thị Minh Hằng

ThS. Cao Thị Mai Phương

BAN THƯỜNG TRỰC

Trưởng ban:

TS. Nguyễn Quốc Triệu

Phó trưởng ban:

TS. Cao Minh Quang

PGS.TS. Trịnh Văn Lầu

TS. Nguyễn Văn Tựu

DS. Nguyễn Văn Thanh

TS. Nguyễn Xuân Trường

Ủy viên:

GS.TS. Ngô Quý Châu

GS.TS. Đặng Vạn Phước

GS.TS. Nguyễn Bá Đức

ThS. Cao Thị Mai Phương

GS.TS. Lê Đức Hinh

PGS.TS. Trịnh Văn Quỳ

GS.TS. Nguyễn Đức Hinh

PGS.TS. Nguyễn Tiến Quyết

PGS.TS. Nguyễn Đăng Hòà

PGS.TS. Đinh Ngọc Sỹ

PGS.TS. Lương Ngọc Khuê

GS.TS. Nguyễn Viết Tiên

PGS.TS. Nguyễn Văn Kính

GS.TS. Nguyễn Anh Trí

GS.TS. Nguyễn Thanh Liêm

PGS.TS. Lê Văn Truyền

PGS.TS. Trần Thị Oanh

CÁC BAN CHUYÊN MÔN

Ban Biên soạn

Trưởng ban: PGS.TS. Trịnh Văn Lầu
Phó trưởng Ban: TS. Nguyễn Văn Tựu
 PGS.TS. Lương Ngọc Khuê
Thư ký ban: ThS. Cao Thị Mai Phương
 ThS. Nguyễn Thị Hương
Ủy viên:

PGS.TS. Nguyễn Hoàng Anh	TS. Trần Minh Ngọc
TS. Phạm Thị Vân Anh	TS. Đỗ Hồng Quảng
PGS.TS. Nguyễn Ngọc Chiến	PGS.TS. Nguyễn Văn Rứ
TS. Trịnh Hùng Cường	DSCKII. Trần Thị Lê Sung
TS. Nguyễn Thùy Dương	TS. Nguyễn Thị Thanh Thảo
ThS. Lê Thị Thu Hiền	PGS.TS. Vũ Thị Ngọc Thanh
PGS.TS. Nguyễn Trần Thị Giáng Hương	PGS.TS. Nguyễn Trọng Thông
PGS.TS. Nguyễn Thị Liên Hương	TS. Hà Văn Thúy
PGS.TS. Phùng Thanh Hương	TS. Nguyễn Thị Xuân Thủy
PGS.TS. Dương Thị Ly Hương	TS. Phạm Thị Thúy Vân
TS. Phan Quỳnh Lan	PGS.TS. Đào Thị Vui
PGS.TS. Lê Thị Luyến	

Ban Thẩm định - Phản biện

Trưởng ban: GS.TSKH. Hoàng Tích Huyền
Phó trưởng ban: GS.TS. Ngô Quý Châu
 GS.TS. Đặng Vạn Phước
Thư ký ban: ThS. Cao Thị Mai Phương
 ThS. Nguyễn Thị Hương
Ủy viên:

PGS.TS. Vũ Điện Biên	GS.TSKH. Lê Đăng Hà
PGS.TS. Trần Hữu Bình	PGS.TS. Nguyễn Thị Hồng Hạnh
PGS.TS. Nguyễn Tân Bình	PGS.TS. Nguyễn Đức Hiền
PGS.TS. Tạ Văn Bình	ThS. Lê Hiếu
PGS.TS. Đào Kim Chi	GS.TSKH. Tạ Thị Ánh Hoa
PGS.TS. Nguyễn Trần Chính	TS. Bùi Hữu Hoàng
PGS.TS. Lê Văn Cường	GS.TS. Nguyễn Đình Hối
PGS.TS. Đinh Thị Kim Dung	GS.TS. Đỗ Như Hơn
PGS.TSKH. Đỗ Trung Đàm	PGS.TS. Vũ Mạnh Hùng
PGS.TS. Võ Công Đồng	GS.TS. Hoàng Thị Kim Huyền
ThS. Ngô Thị Bích Hà	TS. Phạm Minh Hưng

GS.TS. Trần Hậu Khang
PGS. Chu Mạnh Khoa
PGS.TS. Lương Ngọc Khuê
PGS.TS. Nguyễn Thy Khuê
PGS. TS. Nguyễn Thị Ngọc Lan
PGS.TS. Nguyễn Văn Liệu
GS.TS. Đào Văn Long
GS.TS. Trần Thị Lợi
PGS.TS. Nguyễn Tuyết Mai
PGS.TS. Nguyễn Ngọc Minh
GS.TS. Võ Thành Nhân
PGS.TS. Trần Thị Oanh

ThS. Nguyễn Thị Đại Phong
GS.TS. Lê Văn Thành
PGS.TS. Nguyễn Tất Thắng
GS. Nguyễn Thụ
PGS.TS. Trần Văn Thuấn
PGS.TS. Lê Anh Thư
BSCKII. Nguyễn Văn Tiệp
TS. Vũ Thị Trâm
PGS.TS. Quan Văn Trí
GS.TS. Nguyễn Lân Việt
GS.TS. Phạm Quang Vinh

Ban Biên tập - Hiệu đính

Trưởng ban: TS. Nguyễn Văn Tựu

Phó trưởng ban: PGS.TSKH. Đỗ Trung Đàm
ThS. Cao Thị Mai Phương

Thư ký ban: ThS. Lục Thị Thu Hằng
ThS. Nguyễn Thị Hương

Ủy viên:

PGS.TS. Đào Kim Chi
DS. Trần Đức Chính
GS.TSKH. Lê Đăng Hà
ThS. Lê Thị Thu Hiền
GS.TS. Lê Đức Hinh
GS.TS. Hoàng Thị Kim Huyền
TS. Vũ Ngọc Kim

PGS.TS. Trịnh Văn Lâu
ThS. Nguyễn Thị Phương Mai
GS. Đặng Hanh Phúc
PGS.TS. Trịnh Văn Quỳ
PGS.TS. Vũ Thị Ngọc Thanh
BSCKII. Nguyễn Văn Tiệp
PGS.TS. Lê Văn Truyền

CÔNG TÁC VIÊN BIÊN SOAN

TS. Nguyễn Quốc Bình
ThS. Hà Thị Minh Châu
DS. Đỗ Quý Diệm
PGS.TS. Phạm Duệ
PGS.TS. Phan Quang Đoàn
PGS.TS. Nguyễn Văn Đoàn
ThS. Phạm Thị Giảng
TS. Nguyễn Thành Hải
PGS.TS. Trần Đức Hậu
DS. Nguyễn Thị Thu Hiền

TS. Nguyễn Tiến Mạnh
ThS. Lê Thị Quỳnh Nga
GS. Đoàn Thị Nhu
TS. Nguyễn Trường Sơn
PGS.TS. Huỳnh Quang Thuận
TS. Nguyễn Thị Thuận
GS.TSKH. Vũ Thị Minh Thực
DS. Đinh Văn Trung
GS.TSKH. Nguyễn Thu Vân
TS. Phùng Thị Vinh

HỘI ĐỒNG NGHIỆM THU DƯỢC THU QUỐC GIA VIỆT NAM II*(Theo quyết định số 2688/QĐ-BYT ngày 22/07/2014 của Bộ trưởng Bộ Y tế)***Chủ tịch Hội đồng:**

PGS.TS. Lê Văn Truyền

Ủy viên:

TS. Trương Quốc Cường
TS. Nguyễn Huy Quang
GS.TS. Hoàng Thị Kim Huyền
GS.TS. Phạm Thanh Kỳ
GS.TS. Võ Xuân Minh
GS.TS. Lê Quan Nghiêm
PGS.TS. Trần Thị Oanh
PGS.TS. Trịnh Văn Quỳ
DS. Nguyễn Quý Sơn
PGS.TS. Nguyễn Trọng Thông

Thư ký:

ThS. Nguyễn Văn Quân

TRUNG TÂM DƯỢC ĐIỀN - DƯỢC THU VIỆT NAM

ThS. Lục Thị Thu Hằng, Giám đốc
ThS. Nguyễn Thị Phương Mai, Phó giám đốc
ThS. Nguyễn Thị Hương, Trưởng phòng Dược thư quốc gia
ThS. Lê Thị Thu Hiền
ThS. Nguyễn Thanh Thảo
DS. Nguyễn Thị Trang
CN. Hà Thị Thúy
DSTH. Phạm Bình Minh

DANH MỤC CÁC CHUYÊN LUẬN THUỐC

Tên tiếng Việt

Abacavir
Acarbose
Acetobutolol*
Acenocoumarol
Acetazolamid
Acetylcysteine
Aciclovir
Acid acetylsalicylic
Acid aminocaproic
Acid ascorbic (Vitamin C)
Acid boric
Acid chenodeoxycholic
Acid ethacrynic
Acid folic
Acid fusidic
Acid iopanoic
Acid ioxaglic
Acid nalidixic
Acid pantothenic
Acid para-aminobenzoic
Acid salicylic
Acid tranexamic
Acid valproic
Acid zoledronic*
Acitretin
Adenosin
Adipiodon
Albendazol
Albumin
Alcuronium clorid
Aldesleukin
Alendronat natri
Alfuzosin hydroclorid

Tên tiếng Anh

Abacavir
Acarbose
Acetobutolol*
Acenocoumarol
Acetazolamide
Acetylcysteine
Aciclovir
Acetylsalicylic acid
Aminocaproic acid
Ascorbic acid (Vitamin C)
Boric acid
Chenodeoxycholic acid
Ethacrynic acid
Folic acid
Fusidic acid
Iopanoic acid
Ioxaglic acid
Nalidixic acid
Pantothenic acid
Para-aminobenzoic acid
Salicylic acid
Tranexamic acid
Valproic acid
Zoledronic acid*
Acitretin
Adenosine
Adipiodone
Albendazole
Albumin
Alcuronium chloride
Aldesleukin
Alendronate sodium
Alfuzosin hydrochloride

Alimemazin	Alimemazine
Alopurinol*	Allopurinol*
Alphatocoferol (Vitamin E)	Alphatocoferol (Vitamin E)
Alprazolam	Alprazolam
Alteplase	Alteplase
Alverin citrat	Alverine citrate
Amantadin	Amantadine
Ambroxol	Ambroxol
Amikacin	Amikacin
Amilorid hydrochlorid	Amiloride hydrochloride
Amiodaron	Amiodarone
Amitriptylin	Amitriptyline
Amlodipin	Amlodipine
Amoxicilin	Amoxicillin
Amoxicilin và kali clavulanat	Amoxicillin and potassium clavulanate
Amphotericin B	Amphotericin B
Ampicilin	Ampicillin
Ampicilin và sulbactam	Ampicillin and sulbactam
Anastrozol*	Anastrozole*
Arginin*	Arginine*
Arsenic trioxyd*	Arsenic trioxide*
Artemether	Artemether
Artemisinin	Artemisinin
Artesunat*	Artesunate*
Asparaginase	Asparaginase
Atapulgít	Attapulgite
Atenolol	Atenolol
Atorvastatin	Atorvastatin
Atracurium besylat*	Atracurium besylate*
Atropin	Atropine
Azathioprin	Azathioprine
Azithromycin	Azithromycin
Aztreonom	Aztreonam
Bacitracin	Bacitracin
Baclofen*	Baclofen*
Bạc sulfadiazin	Silver sulfadiazine

Bari sulfat	Barium sulfate
Beclometason	Beclometasone
Benazepril	Benazepril
Benzathin penicilin G	Benzathine benzylpenicillin
Benzoyl peroxid	Benzoyl peroxide
Benzyl benzoat	Benzyl benzoate
Benzylpenicilin	Benzylpenicillin
Benzylthiouracil	Benzylthiouracil
Betamethason	Betamethasone
Betaxolol	Betaxolol
Bexaroten*	Bexarotene*
Bezafibrat	Bezafibrate
Biotin	Biotin
Biperiden	Biperiden
Bisacodyl	Bisacodyl
Bismuth subcitrat	Bismuth subcitrate
Bisoprolol	Bisoprolol
Bleomycin	Bleomycin
Bromhexin hydrochlorid	Bromhexine hydrochloride
Bromocriptin	Bromocriptine
Budesonid	Budesonide
Bupivacain hydrochlorid	Bupivacaine hydrochloride
Buprenorphin	Buprenorphine
Busulfan	Busulfan
Butylscopolamin	Butylscopolamine
Calci clorid	Calcium chloride
Calci gluconat	Calcium gluconate
Calci lactat*	Calcium lactate*
Calcifediol	Calcifediol
Calcipotriol	Calcipotriol
Calcitonin	Calcitonin
Candesartan cilexetil*	Candesartan cilexetil*
Capecitabin*	Capecitabine*
Capreomycin	Capreomycin
Capsaicin	Capsaicin
Captopril	Captopril

Carbamazepin	Carbamazepine
Carbidopa - levodopa	Carbidopa - levodopa
Carbimazol	Carbimazole
Carboplatin	Carboplatin
Carvedilol	Carvedilol
Cefaclor	Cefaclor
Cefadroxil	Cefadroxil
Cefalexin	Cefalexin
Cefalotin	Cefalotin
Cefamandol	Cefamandole
Cefapirin natri	Cefapirin sodium
Cefazolin	Cefazolin
Cefditoren pivoxil*	Cefditoren pivoxil*
Cefepim	Cefepime
Cefixim	Cefixime
Cefoperazon natri	Cefoperazone sodium
Cefotaxim	Cefotaxime
Cefotiam hydrochlorid*	Cefotiam hydrochloride*
Cefpirom	Cefpirome
Cefpodoxim proxetil	Cefpodoxime proxetil
Cefradin	Cefradine
Ceftazidim	Ceftazidime
Ceftriaxon	Ceftriaxone
Cefuroxim	Cefuroxime
Celecoxib	Celecoxib
Cetirizin hydrochlorid	Cetirizine hydrochloride
Chorionic gonadotropin	Chorionic gonadotropin
Chymotrypsin	Chymotrypsin
Ciclosporin	Ciclosporin
Cidofovir	Cidofovir
Cilostazol*	Cilostazol*
Cimetidin	Cimetidine
Cinarizin	Cinnarizine
Ciprofibrat	Ciprofibrate
Ciprofloxacin	Ciprofloxacin
Cisaprid	Cisapride
Cisplatin	Cisplatin

Clarithromycin	Clarithromycin
Clindamycin	Clindamycin
Clioquinol	Clioquinol
Clobetasol propionat	Clobetasol propionate
Clofazimin	Clofazimine
Clofibrat	Clofibrate
Clomiphen/clomifen	Clomiphene/clomifene
Clomipramin hydrochlorid	Clomipramine hydrochloride
Clonazepam	Clonazepam
Clonidin	Clonidine
Clopidogrel*	Clopidogrel*
Cloral hydrat	Chloral hydrate
Clorambucil	Chlorambucil
Cloramphenicol	Chloramphenicol
Clorazepat	Clorazepate
Clorhexidin	Chlorhexidine
Clormethin hydrochlorid	Chlormethine hydrochloride
Cloroquin	Chloroquine
Clorothiazid	Chlorothiazide
Clorpheniramin (Clorphenamin)	Chlorpheniramine (Chlorphenamine)
Clorpromazin hydrochlorid	Chlorpromazine hydrochloride
Clorpropamid	Chlorpropamide
Clortalidon	Chlortalidone
Clotrimazol	Clotrimazole
Cloxacilin	Cloxacillin
Clozapin*	Clozapine*
Codein phosphat	Codeine phosphate
Colchicin	Colchicine
Colistin	Colistin
Cotrimoxazol	Co-trimoxazole
Cromolyn	Cromolyn
Crotamiton	Crotamiton
Cyanocobalamin và hydroxocobalamin	Cyanocobalamin and hydroxocobalamin
Cyclopentolat hydrochlorid*	Cyclopentolate hydrochloride*
Cyclophosphamid	Cyclophosphamide

Cycloserin	Cycloserine
Cytarabin	Cytarabine
Dacarbazin	Dacarbazine
Dactinomycin	Dactinomycin
Dalteparin	Dalteparin
Danazol*	Danazol*
Dantrolen natri	Dantrolene sodium
Dapson	Dapsone
Daunorubicin	Daunorubicin
Deferoxamin	Deferoxamine
Dehydroemetin	Dehydroemetine
Desloratadin*	Desloratadine*
Desmopressin acetat	Desmopressin acetate
Dexamethason	Dexamethasone
Dextran 1	Dextran 1
Dextran 40	Dextran 40
Dextran 70	Dextran 70
Dextromethorphan	Dextromethorphan
Dextropropoxyphen	Dextropropoxyphene
Diatrizoat	Diatrizoate
Diazepam	Diazepam
Diclofenac	Diclofenac
Didanosin	Didanosine
Diethylcarbamazin	Diethylcarbamazine
Diflunisal	Diflunisal
Digitoxin	Digitoxin
Digoxin	Digoxin
Dihydroergotamin	Dihydroergotamine
Diloxanid	Diloxanide
Diltiazem	Diltiazem
Dimhydrinat	Dimenhydrinate
Dimercaprol	Dimercaprol
Dinatri calci edetat (Calci EDTA)	Calcium disodium edetate (Calcium EDTA)
Diosmectit	Diosmectite
Diphenhydramin	Diphenhydramine
Dipivefrin	Dipivefrine

Dipyridamol	Dipyridamole
Disopyramid	Disopyramide
Disulfiram	Disulfiram
Dithranol	Dithranol
Dobutamin	Dobutamine
Docetaxel*	Docetaxel*
Docusat	Docusate
Domperidon	Domperidone
Donepezil hydrochlorid*	Donepezil hydrochloride*
Dopamin	Dopamine
Doripenem*	Doripenem*
Doxazosin	Doxazosin
Doxepin hydrochlorid	Doxepin hydrochloride
Doxorubicin	Doxorubicin
Doxycyclin	Doxycycline
Doxylamin succinat*	Doxylamine succinate*
Econazol	Econazole
Efavirenz	Efavirenz
Enalapril	Enalapril
Enoxaparin natri	Enoxaparin sodium
Entecavir*	Entecavir*
Eperison hydrochlorid*	Eperisone hydrochloride*
Ephedrin	Ephedrine
Epinephrin (Adrenalin)	Epinephrine (Adrenaline)
Epirubicin hydrochlorid*	Epirubicin hydrochloride*
Ergometrin (Ergonovin)	Ergometrine (Ergonovine)
Ergotamin tartrat	Ergotamine tartrate
Erlotinib hydrochlorid	Erlotinib hydrochloride
Ertapenem natri*	Ertapenem sodium*
Erythromycin	Erythromycin
Erythropoietin	Erythropoietin
Escitalopram*	Escitalopram*
Esmolol hydrochlorid*	Esmolol hydrochloride*
Esomeprazol	Esomeprazole
Estradiol	Estradiol
Estramustin phosphat	Estramustine phosphate

Estriol	Estriol
Estrogen liên hợp	Conjugated estrogens
Estron	Estrone
Etamsylat	Etamsylate
Ethambutol	Ethambutol
Ether mê	Anaesthetic ether
Ethinylestradiol	Ethinylestradiol
Ethionamid	Ethionamide
Ethosuximid	Ethosuximide
Etidronat dinatri	Etidronate disodium
Etomidat*	Etomidate*
Etoposid	Etoposide
Exemestan*	Exemestane*
Famciclovir*	Famciclovir*
Famotidin	Famotidine
Felodipin	Felodipine
Fenofibrat	Fenofibrate
Fenoterol	Fenoterol
Fentanyl	Fentanyl
Fexofenadin hydrochlorid	Fexofenadine hydrochloride
Filgrastim	Filgrastim
Flavoxat hydrochlorid*	Flavoxate hydrochloride*
Flecainid	Flecainide
Flucloxacilin	Flucloxacillin
Fluconazol	Fluconazole
Flucytosin	Flucytosine
Fludarabin phosphat	Fludarabine phosphate
Fludrocortison	Fludrocortisone
Flumazenil	Flumazenil
Flunarizin*	Flunarizine*
Fluocinolon acetonid	Fluocinolone acetonide
Fluorometholon*	Fluorometholone*
Fluorouracil	Fluorouracil
Fluoxetin	Fluoxetine
Fluphenazin	Fluphenazine
Flurazepam	Flurazepam

Flutamid	Flutamide
Fluticasone propionat	Fluticasone propionate
Fluvastatin	Fluvastatin
Folinat calci	Calcium folinate
Follitropin alpha	Follitropin alpha
Follitropin beta	Follitropin beta
Formoterol fumarat	Formoterol fumarate
Foscarnet natri	Foscarnet sodium
Fosfomycin	Fosfomycin
Furosemid	Furosemide
Gabapentin	Gabapentin
Galamin	Gallamine
Galantamin	Galantamine
Gali nitrat	Gallium nitrate
Ganciclovir	Ganciclovir
Gatifloxacin	Gatifloxacin
Gemcitabin hydrochlorid*	Gemcitabine hydrochloride*
Gemfibrozil	Gemfibrozil
Gemifloxacin*	Gemifloxacin*
Gentamicin	Gentamicin
Giải độc tố uốn ván hấp phụ (vắc xin uốn ván hấp phụ)	Tetanus toxoid adsorbed
Glibenclamid	Glibenclamide
Gliclazid	Gliclazide
Glimepirid	Glimepiride
Glipizid	Glipizide
Globulin miễn dịch chống uốn ván và huyết thanh chống uốn ván (Ngựa)	Tetanus immunoglobulin and tetanus antitoxin
Globulin miễn dịch kháng dại và huyết thanh kháng dại	Rabies immunoglobulin and rabies serum
Globulin miễn dịch kháng viêm gan B	Hepatitis B immunoglobulin
Globulin miễn dịch tiêm bắp	Immune globulin IM
Globulin miễn dịch tiêm tĩnh mạch	Immune globulin IV
Glucagon	Glucagon
Glucose (Dextrose)	Glucose (Dextrose)
Glutethimid	Glutethimide
Glycerol (Glycerin)	Glycerol (Glycerin)

Glyceryl trinitrat	Glyceryl trinitrate
Glycin	Glycine
Gonadorelin	Gonadorelin
Goserelin	Goserelin
Griseofulvin	Griseofulvin
Guaifenesin*	Guaifenesin*
Guanethidin	Guanethidine
Haloperidol	Haloperidol
Halothan	Halothane
Heparin	Heparin
Histrelin	Histrelin
Homatropin hydrobromid	Homatropine hydrobromide
Human menopausal gonadotropin	Human menopausal gonadotropin
Huyết thanh kháng nọc rắn	Snake venom antiserum
Hyaluronidase	Hyaluronidase
Hydralazin	Hydralazine
Hydrochlorothiazid	Hydrochlorothiazide
Hydrocortison	Hydrocortisone
Hydrogen peroxyd	Hydrogen peroxide
Hydroxycarbamid	Hydroxycarbamide
Hydroxyzin (hydroclorid và pamoat)	Hydroxyzine (hydrochloride and pamoate)
Ibuprofen	Ibuprofen
Idarubicin hydroclorid	Idarubicin hydrochloride
Idoxuridin	Idoxuridine
Ifosfamid	Ifosfamide
Imatinib*	Imatinib*
Imidapril*	Imidapril*
Imipenem và thuốc úc ché enzym	Imipenem and enzyme inhibitor
Imipramin	Imipramine
Indapamid	Indapamide
Indinavir sulfat	Indinavir sulfate
Indomethacin	Indomethacin
Insulin	Insulin
Interferon alfa	Interferon alfa
Interferon beta	Interferon beta
Intralipid	Intralipid

Iobitridol	Iobitridol
Iodamid meglumin	Meglumine iodamide
Iohexol	Iohexol
Ipratropium bromid	Ipratropium bromide
Irbesartan	Irbesartan
Irinotecan*	Irinotecan*
Isofluran	Isoflurane
Isoniazid	Isoniazid
Isoprenalin	Isoprenaline
Isosorbid	Isosorbide
Isosorbid dinitrat	Isosorbide dinitrate
Isradipin	Isradipine
Itraconazol	Itraconazole
Ivermectin	Ivermectin
Kali clorid	Potassium chloride
Kali iodid	Potassium iodide
Kanamycin	Kanamycin
Kẽm oxyd	Zinc oxide
Ketamin	Ketamine
Ketoconazol	Ketoconazole
Ketoprofen	Ketoprofen
Ketorolac	Ketorolac
Kháng độc tố bạch hầu	Diphtheria antitoxin
Labetalol hydroclorid	Labetalol hydrochloride
Lactobacillus acidophilus	Lactobacillus acidophilus
Lactulose	Lactulose
Lamivudin	Lamivudine
Lansoprazol	Lansoprazole
Leflunomid*	Leflunomide*
Lercanidipin*	Lercanidipine*
Letrozol*	Letrozole*
Leuprorelin	Leuprorelin
Levetiracetam*	Levetiracetam*
Levodopa	Levodopa
Levofloxacin	Levofloxacin
Levomepromazin	Levomepromazine

Levonorgestrel (viên cây dưới da)	Levonorgestrel (subcutaneous implants)
Levonorgestrel (dụng cụ tử cung chứa levonorgestrel)	Levonorgestrel (intra-uterine implants)
Levonorgestrel (viên uống)	Levonorgestrel (oral tablets)
Levothyroxin	Levothyroxine
Lidocain	Lidocaine
Lincomycin hydrochlorid	Lincomycin hydrochloride
Lindan*	Lindane*
Liothyronin	Liothyronine
Lisinopril	Lisinopril
Lithi carbonat	Lithium carbonate
Lodoxamid tromethamin	Lodoxamide tromethamine
Lomustin	Lomustine
Loperamid	Loperamide
Lopinavir và ritonavir*	Lopinavir and ritonavir*
Loratadin	Loratadine
Lorazepam	Lorazepam
Losartan	Losartan
Lovastatin	Lovastatin
Magnesi carbonat	Magnesium carbonate
Magnesi hydroxyd	Magnesium hydroxide
Magnesi oxyd	Magnesium oxide
Magnesi sulfat*	Magnesium sulfate*
Magnesi silicat	Magnesium silicate
Manitol	Mannitol
Mebendazol	Mebendazole
Medroxyprogesteron acetat	Medroxyprogesterone acetate
Mefloquin	Mefloquine
Megestrol acetat	Megestrol acetate
Meloxicam	Meloxicam
Melphalan	Melphalan
Mephenesin	Mephenesin
Mepivacain	Mepivacaine
Mercaptopurin	Mercaptopurine
Meropenem*	Meropenem*
Mesalazin	Mesalazine
Mesna	Mesna

Metformin	Metformin
Methadon hydrochlorid*	Methadone hydrochloride*
Methionin	Methionine
Methotrexat	Methotrexate
Methoxsalen*	Methoxsalen*
Methyldopa	Methyldopa
Methylprednisolon	Methylprednisolone
Methyltestosteron*	Methyltestosterone*
Metoclopramid	Metoclopramide
Metoprolol	Metoprolol
Metrifonat	Metrifonate
Metronidazol	Metronidazole
Mexiletin hydrochlorid	Mexiletine hydrochloride
Miconazol	Miconazole
Midazolam	Midazolam
Milrinon*	Milrinone*
Minocyclin*	Minocycline*
Mirtazapin*	Mirtazapine*
Misoprostol	Misoprostol
Mitomycin	Mitomycin
Mitoxantron hydroclorid	Mitoxantrone hydrochloride
Molgramostim	Molgramostim
Mometason furoat*	Mometasone furoate*
Morphin sulfat	Morphine sulfate
Moxifloxacin hydroclorid	Moxifloxacin hydrochloride
Mupirocin	Mupirocin
Nadolol	Nadolol
Nadroparin calci	Nadroparin calcium
Nafarelin	Nafarelin
Naloxon	Naloxone
Naltrexon	Naltrexone
Naphazolin	Naphazoline
Naproxen	Naproxen
Natamycin	Natamycin
Natri bicarbonat	Sodium bicarbonate
Natri clorid	Sodium chloride

Natri nitrit	Sodium nitrite
Natri nitroprusiat	Sodium nitroprusside
Natri picosulfat	Sodium picosulfate
Natri thiosulfat	Sodium thiosulfate
Nelfinavir mesilat	Nelfinavir mesilate
Neomycin	Neomycin
Neostigmin	Neostigmine
Netilmicin	Netilmicin
Nevirapin	Nevirapine
Nhôm hydroxyd	Aluminium hydroxide
Nhôm phosphat	Aluminium phosphate
Nhựa podophylum	Podophyllum resin
Nicardipin	Nicardipine
Niclosamid	Niclosamide
Nicorandil*	Nicorandil*
Nicotinamid (Vitamin PP)	Nicotinamide (Vitamin PP)
Nifedipin	Nifedipine
Nimesulid	Nimesulide
Nimodipin	Nimodipine
Nitrofurantoin	Nitrofurantoin
Nizatidin	Nizatidine
Noradrenalin (Norepinephrin)	Noradrenaline (Norepinephrine)
Norethisteron và norethisteron acetat	Norethisterone and norethisterone acetate
Norfloxacin	Norfloxacin
Nystatin	Nystatin
Octreotid acetat	Octreotide acetate
Ofloxacin	Ofloxacin
Olanzapin*	Olanzapine*
Omeprazol	Omeprazole
Ondansetron	Ondansetron
Orciprenalin sulfat (Metaproterenol sulfat)	Orciprenaline sulfate (Metaproterenol sulfate)
Ornidazol*	Ornidazole*
Oseltamivir	Oseltamivir
Oxacilin natri	Oxacillin sodium
Oxaliplatin*	Oxaliplatin*
Oxamniquin	Oxamnquine

Oxcarbazepin*	Oxcarbazepine*
Oxybenzon	Oxybenzone
Oxybutynin hydroclorid	Oxybutynin hydrochloride
Oxymetazolin hydroclorid	Oxymetazoline hydrochloride
Oxytetracyclin	Oxytetracycline
Oxytocin	Oxytocin
Paclitaxel	Paclitaxel
Palivizumab	Palivizumab
Pamidronat	Pamidronate
Pancrelipase	Pancrelipase
Pancuronium	Pancuronium
Pantoprazol	Pantoprazole
Papaverin hydroclorid	Papaverine hydrochloride
Paracetamol (Acetaminophen)	Paracetamol
Parafin lỏng	Liquid paraffin
Paroxetin*	Paroxetine*
Pefloxacin mesylat*	Pefloxacin mesylate*
Pemirolast *	Pemirolast *
Penicilamin	Penicillamine
Pentoxifylin	Pentoxifylline
Perindopril	Perindopril
Pethidin hydroclorid	Pethidine hydrochloride
Phenobarbital	Phenobarbital
Phenoxyethylpenicilin	Phenoxyethylpenicillin
Phentolamin	Phentolamine
Phenylephrin hydroclorid	Phenylephrine hydrochloride
Phenytoin	Phenytoin
Phytomenadion	Phytomenadione
Pilocarpin	Pilocarpine
Pioglitazon*	Pioglitazone*
Pipecuronium bromid	Pipecuronium bromide
Piperacilin	Piperacillin
Piperazin	Piperazine
Piracetam	Piracetam
Piroxicam	Piroxicam
Polygelin	Polygeline

Polymyxin B	Polymyxin B
Povidon iod	Povidone iodine
Pralidoxim	Pralidoxime
Pravastatin	Pravastatin
Praziquantel	Praziquantel
Prazosin	Prazosin
Prednisolon	Prednisolone
Pregabalin*	Pregabalin*
Primaquin	Primaquine
Pristinamycin*	Pristinamycin*
Probenecid*	Probenecid*
Procain hydrochlorid	Procaine hydrochloride
Procain penicilin G	Procaine benzylpenicillin
Procainamid hydrochlorid	Procainamide hydrochloride
Procarbazin	Procarbazine
Progesteron	Progesterone
Proguanil	Proguanil
Promethazin hydrochlorid	Promethazine hydrochloride
Propafenon	Propafenone
Propofol	Propofol
Propranolol	Propranolol
Propyliodon	Propyliodone
Propylthiouracil	Propylthiouracil
Protamin sulfat	Protamine sulfate
Pseudoephedrin*	Pseudoephedrine*
Pyrantel	Pyrantel
Pyrazinamid	Pyrazinamide
Pyridostigmin bromid	Pyridostigmine bromide
Pyridoxin hydrochlorid (Vitamin B ₆)	Pyridoxine hydrochloride
Pyrimethamin	Pyrimethamine
Quinapril	Quinapril
Quinin	Quinine
Rabeprazol*	Rabeprazole*
Ramipril*	Ramipril*
Ranitidin	Ranitidine
Repaglinid	Repaglinide

Reserpin	Reserpine
Retinol (Vitamin A)	Retinol (Vitamin A)
Ribavirin	Ribavirin
Riboflavin (Vitamin B ₂)	Riboflavin (Vitamin B ₂)
Rifampicin	Rifampicin
Ringer lactat	Ringer lactate
Risperidon	Risperidone
Ritonavir*	Ritonavir*
Rituximab*	Rituximab*
Rocuronium bromid	Rocuronium bromide
Rosiglitazon	Rosiglitazone
Roxithromycin	Roxithromycin
Salbutamol (Dùng trong hô hấp)	Salbutamol (used in pneumology)
Salbutamol (Dùng trong sản khoa)	Salbutamol (used in obstetrics)
Salmeterol*	Salmeterol*
Saquinavir	Saquinavir
Sắt dextran	Ferrous dextran
Sắt (II) sulfat	Ferrous sulfate
Saxagliptin*	Saxagliptin*
Secnidazol*	Secnidazole*
Selegilin	Selegiline
Selen sulfid	Selenium sulfide
Sertralin	Sertraline
Serum gonadotropin	Serum gonadotropin
Sevofluran*	Sevoflurane*
Sildenafil citrat*	Sildenafil citrate*
Simeticon*	Simeticone*
Simvastatin	Simvastatin
Sitagliptin*	Sitagliptin*
Sorbitol	Sorbitol
Sotalol	Sotalol
Spectinomycin	Spectinomycine
Spiramycin	Spiramycin
Spironolacton	Spironolactone
Stavudin	Stavudine
Streptokinase	Streptokinase

Streptomycin	Streptomycin
Sucralfat	Sucralfate
Sulfacetamid natri	Sulfacetamide sodium
Sulfasalazin	Sulfasalazine
Sulpirid	Sulpiride
Sumatriptan*	Sumatriptan*
Suxamethonium clorid	Suxamethonium chloride
Tacrolimus*	Tacrolimus*
Tamoxifen	Tamoxifen
Teicoplanin	Teicoplanin
Telmisartan	Telmisartan
Temozolomid*	Temozolomide*
Teniposid	Teniposide
Tenofovir*	Tenofovir*
Tenoxicam	Tenoxicam
Terazosin hydrochlorid*	Terazosin hydrochloride*
Terbinafin hydrochlorid*	Terbinafine hydrochloride*
Terbutalin sulfat	Terbutaline sulfate
Testosteron	Testosterone
Tetracain	Tetracaine
Tetracosactid	Tetracosactide
Tetracyclin	Tetracycline
Tetrazepam	Tetrazepam
Thalidomid*	Thalidomide*
Than hoạt	Activated charcoal
Theophylin	Theophylline
Thiamazol	Thiamazole
Thiamin (Vitamin B ₁)	Thiamine (Vitamin B ₁)
Thioguanin*	Thioguanine*
Thiopental	Thiopental
Thioridazin*	Thioridazine*
Thuốc phiện - opiat - opioid	Opium - opiate - opioid
Thuốc uống bù nước và điện giải	Oral rehydration salts (ORS)
Ticarcilin	Ticarcillin
Ticlopidin	Ticlopidine
Tím gentian	Gentian violet

Timolol (thuốc nhỏ mắt)	Timolol (eye drops)
Tinidazol	Tinidazole
Tioconazol	Tioconazole
Tiotropium bromid*	Tiotropium bromide*
Tixocortol pivalat	Tixocortol pivalate
Tizanidin hydrochlorid	Tizanidine hydrochloride
Tobramycin	Tobramycin
Tolazolin hydrochlorid	Tolazoline hydrochloride
Tolbutamid	Tolbutamide
Tramadol hydrochlorid	Tramadol hydrochloride
Trastuzumab*	Trastuzumab*
Tretinoïn (thuốc bôi)	Tretinoïn (topical)
Tretinoïn (uống)	Tretinoïn (oral)
Triamcinolon	Triamcinolone
Triamteren	Triamterene
Trifluridin	Trifluridine
Trihexyphenidyl hydrochlorid	Trihexyphenidyl hydrochloride
Trimetazidin	Trimetazidine
Trimethoprim	Trimethoprim
Triprolidin hydrochlorid	Triprolidine hydrochloride
Triptorelin	Triptorelin
Tropicamid	Tropicamide
Urê	Urea
Urofollitropin	Urofollitropin
Urokinase	Urokinase
Vắc xin bạch hầu hấp phụ	Diphtheria vaccine, adsorbed
Vắc xin bạch hầu - ho gà - uốn ván hấp phụ (vắc xin DPT)	Diphtheria and tetanus and pertussis vaccine, adsorbed (DPT vaccine)
Vắc xin bại liệt bất hoạt	Poliomyelitis vaccine, inactivated
Vắc xin bại liệt uống	Poliomyelitis vaccine, live (oral)
Vắc xin BCG	BCG vaccine
Vắc xin dại	Rabies vaccine
Vắc xin Haemophilus influenzae typ b cộng hợp.	Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine
Vắc xin não mô cầu	Meningococcal polysaccharide vaccine
Vắc xin rubella	Rubella virus vaccine, live
Vắc xin sởi	Measles virus vaccine, live

Vắc xin sốt vàng	Yellow fever vaccine
Vắc xin tả	Cholera vaccine
Vắc xin sởi, quai bị và rubella (vắc xin MMR)	Measles, mumps and rubella vaccine, live (MMR vaccine)
Vắc xin thương hàn	Typhoid vaccine
Vắc xin viêm gan B tái tổ hợp	Recombinant hepatitis B vaccine
Vắc xin viêm não Nhật Bản bất hoạt	Japanese encephalitis vaccine, inactivated
Valsartan*	Valsartan*
Vancomycin	Vancomycin
Vasopressin (các vasopressin)	Vasopressins
Vecuronium	Vecuronium
Venlafaxin*	Venlafaxine*
Verapamil	Verapamil
Vinblastin	Vinblastine
Vincristin	Vincristine
Vinorelbine tartrat*	Vinorelbine tartrate*
Vitamin D và các thuốc tương tự*	Vitamin D and analogues*
Voriconazol*	Voriconazole*
Warfarin	Warfarin
Xanh methylen	Methylene blue
Xylometazolin	Xylometazoline
Zidovudin	Zidovudine
Zolpidem	Zolpidem

* Các chuyên luận mới, không có trong Dược thư quốc gia Việt Nam lần xuất bản thứ nhất.

KÝ HIỆU CHỮ VIẾT TẮT

Chữ viết tắt	Tiếng Anh	Nghĩa/phiên âm tiếng Việt
ACTH	Adrenocorticotrophic hormone	Adrenocorticotrophic hormon
ACE	Angiotensin-converting enzyme	Enzym chuyển đổi angiotensin
Acetyl CoA	Acetylcoenzym A	Acetylcoenzym A
ADH	Antidiuretic hormone	Hormon chống bài niệu
ADN (hoặc DNA)	Deoxyribonucleic acid	Acid deoxyribonucleic
ADP	Adenosin diphosphate	Adenosin diphosphat
ADR	Adverse drug reaction	Tác dụng không mong muốn
ALL	Acute lymphoblastic leukemia	Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho
ALT (GPT)	Alanine transaminase or alanine aminotransferase (glutamate-pyruvate transaminase)	Alanin aminotransferase
AML	Acute myeloblastic leukemia	Bệnh bạch cầu cấp dòng tủy
AMP	Adenosin monophosphate	Adenosin monophosphat
ARN (hoặc RNA)	Ribonucleic acid	Acid ribonucleic
ARN _m (hoặc RNA _m)	<i>messenger</i> RNA	ARN thông tin
ARN _t (hoặc RNA _t)	<i>transfer</i> RNA	ARN vận chuyển
ARV	Antiretrovirus	Thuốc kháng retrovirus
AST (SGOT)	Aspartate aminotransferase	Aspartat aminotransferase
ASTS	Antibiotics Sensitivity Testing Studies	Chương trình giám sát quốc gia “Nghiên cứu thử tính nhạy cảm của kháng sinh”
APTT	Activated partial thromboplastin time	Thời gian thromboplastin một phần được hoạt hóa
ATP	Adenosin triphosphate	Adenosin triphosphat
AUC	Area under curve	Diện tích dưới đường cong (biểu diễn nồng độ thuốc trong huyết thanh theo thời gian)
AV(blôc)	Atrial-ventricular block	(Blôc) nhĩ thất
BMI	Body mass index	Chỉ số khối lượng thân thể
BSA	Body surface area	Diện tích bề mặt cơ thể
BUN	Blood urea nitrogen	Nitrogen của urê - huyết
°C	Degree celsius	Độ bách phân (độ Celsius)
CoA	Coenzym A	Coenzym A
Cal	Calorie	Calo
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate	AMP vòng
CFU	Colony forming unit	Đơn vị tạo khuẩn lạc
cGMP	Cyclic guanosine monophosphate	GMP vòng
ChE	Cholinesterase	Cholinesterase

CK	Creatine kinase	Creatinkinase
CLL	Chronic lymphocytic leukemia	Bệnh bạch cầu mạn dòng lympho
C_{\max}	Maximum plasma concentration	Nồng độ tối đa trong huyết tương
C_{\min}	Minimum plasma concentration	Nồng độ tối thiểu trong huyết tương
CML	Chronic myelogenous leukemia	Bệnh bạch cầu mạn dòng tủy
CNS	Central nervous system	Hệ thần kinh trung ương
Cl_{cr}	Creatinine clearance	Độ thanh thải creatinin
CPK	Creatine phosphokinase	Creatinphosphokinase
CRF	Chronic renal failure	Suy thận mạn
CSF	Cerebrospinal fluid	Dịch não tủy
CYP	Cytochrome	Cytochrom
Cyt. P ₄₅₀	Cytochrome P ₄₅₀	Cytochrom P ₄₅₀
dd	Solution	Dung dịch
2,3-DPG	2,3-diphosphoglyceric acid	Acid 2,3-diphosphoglyceric
DTQGVN 2	Vietnamese National Drug Formulary 2 nd edition	Dược thư quốc gia Việt Nam lần xuất bản thứ hai
Đv	Unit	Đơn vị
Đvqt, IU	International unit	Đơn vị quốc tế
ĐTD	Electrocardiogram	Điện tim đồ
ĐND	Electroencephalogram	Điện não đồ
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	Xét nghiệm hấp thụ miễn dịch gắn men
FSH	Follicle-stimulating hormone	Hormon kích nang noãn
GABA	Gamma aminobutyric acid	Acid gamma aminobutyric
GDP	Guanosine diphosphate	Guanosin diphosphat
GMP	Guanosine monophosphate	Guanosin monophosphat
GGT	Gamma-glutamyltransferase	Gamma-glutamyltransferase
GI	Gastrointestinal	Đường tiêu hóa
Gn	Gonadotrophin	Gonadotrophin
GnRH	Gonadotrophin releasing hormone	Hormon giải phóng gonadotrophin
G6PD	Glucose-6-phosphate dehydrogenase	Glucose-6-phosphat dehydrogenase
Gram (+)	Gram (+)	Gram dương (vi khuẩn)
Gram (-)	Gram (-)	Gram âm (vi khuẩn)
GTP	Guanosine triphosphate	Guanosin triphosphat
Hb	Hemoglobin	Hemoglobin
HBsAg	Hepatitis B surface antigen	Kháng nguyên bề mặt của virus viêm gan B
HBV	Hepatitis B virus	Virus viêm gan B

HIV	Human immunodeficiency virus	Virus gây suy giảm miễn dịch ở người
HCG	Human chorionic gonadotropin	Gonadotropin màng đệm người
Hct (Ht)	Hematocrit	Hematocrit
HDL	High density lipoprotein	Lipoprotein tỷ trọng cao
HLA	Human leucocyte antigen	Kháng nguyên bạch cầu người
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzym A
5-HT	5-hydroxytryptamine	5-hydroxytryptamin
HSV	Herpes simplex virus	Virus Herpes simplex
IBW	Ideal body weight	Trọng lượng lý tưởng của cơ thể
IFN- α , IFN- β	Interferon-alpha, interferon-beta	Interferon-alpha, interferon-beta
Ig	Immunoglobulin	Immunoglobulin
Ig A, E, G, M	Immunoglobulin A, E, G, M	Immunoglobulin A, E, G, M
IL	Interleukin	Interleukin
IL-1, IL-2	Interleukin-1, Interleukin-2	Interleukin-1, Interleukin-2
IMAO	Monoamine oxidase inhibitor	Chất úc ché monoaminoxidase
I.M., i.m., IM, im	Intramuscular	Tiêm bắp
INR	International normalized ratio	Tỷ số chuẩn hóa quốc tế
ISI	International sensitivity index	Chỉ số độ nhạy quốc tế
I.T	Intrathecal	Tiêm vào óng tủy sống
I.V., i.v., IV, iv	Intravenous	Tiêm tĩnh mạch
HDL-C	Hight density lipoprotein cholesterol	Cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao
LDL-C	Low density lipoprotein cholesterol	Cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp
HACEK	Acronym for <i>Haemophilus</i> , <i>Actinobacillus</i> , <i>Cardiobacterium</i> , <i>Eikenella</i> , and <i>Kingella</i> , microorganisms associated with infective endocarditis	Nhóm vi khuẩn Gram âm gây bệnh viêm màng trong tim
LH	Luteinizing hormone	Hormon tạo hoàng thể
MU	Million units	Triệu đơn vị
MAO	Monoamine oxidase	Monoamin oxidase
MIC	Minimal inhibitory concentration	Nồng độ úc ché tối thiểu
mM	Millimole	Milimol
MRSA	Methicilin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	Tụ cầu khuẩn kháng methicilin
ng	Nanogram	Nanogam (10^{-9} g)
nm	Nanometer	Nanomet (10^{-9} m)
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drug	Thuốc chống viêm không steroid
NYHA	New York Heart Association	Hội tim New York

OTC	Over-the-counter	Thuốc không kê đơn
PABA	Para-aminobenzoic acid	Acid para-aminobenzoic
PAE	Post antibiotic effect	Tác dụng hậu kháng sinh
PAF	Platelet activating factor	Yếu tố hoạt hóa tiểu cầu
PAS	Para aminosalicylic acid	Acid para aminosalicylic
PBP	Penicillin-binding protein	Protein gắn penicilin
PCO ₂	Partial pressure of carbon dioxide	Phân áp khí carbonic
pg	Picogram	Picogam (10^{-12} g)
PG	Prostaglandin	Prostaglandin
PG A, B, C,	Prostaglandin A, B, C	Prostaglandin A, B, C
PGI ₂	Prostacyclin	Prostacyclin
PHA	Phytohemagglutinin	Phytohemagglutinin
PO ₂	Partial pressure of oxygen	Phân áp oxygen
PT	prothrombin time	Thời gian prothrombin
PTH	parathyroid hormone	Hormon cận giáp
PTT	Partial prothrombin time	Thời gian prothrombin một phần, thời gian cephalin
QT	Measure between Q wave and T wave in the heart's electrical cycle	Khoảng QT
SD	Standard deviation	Độ lệch chuẩn
SE	Standard error	Sai số chuẩn
SJS	Stevens-Johnson syndrome	Hội chứng Stevens-Johnson
SLE	Systemic lupus erythematosus	Lupus ban đỏ hệ thống
spp.	Species	Các chủng
STH	Somatropin hormone	Hormon tăng trưởng
T ₃	Triiodothyronine	Triiodothyronin
T ₄	Thyroxine	Thyroxin
t _{1/2}	Half-life	Nửa đời
TEN	Toxic epidermal necrolysis	Hoại tử nhiễm độc biểu bì
TG	Triglyceride	Triglycerid
TKTW	Central nervous system	Thần kinh trung ương
TSH	Thyroid stimulating hormone	Hormon kích giáp
TT	Thrombin time	Thời gian thrombin
TX	Thromboxane	Thromboxan
TXA ₂ , TXB ₂	Thromboxane A ₂ , thromboxane B ₂	Thromboxan A ₂ , thromboxan B ₂
vd	Example	Ví dụ
Vd	Volume of distribution	Thể tích phân bố
VLDL	Very low density lipoprotein	Lipoprotein tỷ trọng rất thấp
vđ		Vừa đủ

CÁC CHUYÊN LUẬN CHUNG

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG DƯỢC THƯ QUỐC GIA VIỆT NAM

Nhiều nước trên thế giới xuất bản Dược thư quốc gia. Một số nước chỉ soạn thảo Dược thư quốc gia ngắn gọn loại bỏ túi để giúp thầy thuốc tra cứu khi làm việc. Dược thư quốc gia Việt Nam là sách hướng dẫn sử dụng thuốc an toàn, hợp lý và hiệu quả do Bộ Y tế ban hành. Dược thư quốc gia Việt Nam lần xuất bản thứ nhất được biên soạn trong khuôn khổ chương trình hợp tác y tế Việt Nam - Thụy Điển theo một quy trình chặt chẽ để cung cấp cho các bác sĩ, dược sỹ và cán bộ y tế các thông tin về thuốc, nhằm hướng tới sử dụng thuốc hợp lý, an toàn và hiệu quả.

Từ năm 2011 - 2013, Bộ Y tế đã tổ chức biên soạn cuốn Dược thư quốc gia Việt Nam lần xuất bản thứ hai với khoảng 700 dược chất trong số hơn 1 000 dược chất có trong hơn 10 000 dược phẩm lưu hành trên thị trường Việt Nam, bao gồm các thuốc có trong Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam, Danh mục các thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế và một số thuốc chuyên khoa.

Dược thư quốc gia Việt Nam 2 được chia thành ba phần:

Phần một: Các chuyên luận chung trình bày về các vấn đề tổng quát liên quan đến sử dụng thuốc như: Sử dụng hợp lý thuốc kháng sinh, thuốc chống động kinh, nguyên tắc sử dụng thuốc ở trẻ em...

Phần hai: Các chuyên luận của 700 dược chất được trình bày theo thứ tự bảng chữ cái và theo tên gốc (tên chung quốc tế). Mỗi chuyên luận đều được trình bày theo bố cục thống nhất như sau:

1. Tên chuyên luận thuốc: Là tên viết theo tên thuốc gốc đã được Việt hóa theo nguyên tắc của Bộ Y tế.

2. Tên chung quốc tế: Viết theo quy định của danh pháp INN (International Nonproprietary Name).

3. Mã ATC (The Anatomical Therapeutic Chemical Code).

4. Loại thuốc: Phân loại theo nhóm tác dụng.

5. Dạng thuốc và hàm lượng: Dạng bào chế thông dụng hiện có trên thị trường và hàm lượng.

6. Dược lý và cơ chế tác dụng: Trình bày tác dụng dược học, dược động học và cơ chế tác dụng.

7. Chỉ định: Cung cấp thông tin để lựa chọn đúng thuốc và đúng chỉ định.

8. Chống chỉ định: Nêu các trường hợp cần tránh dùng thuốc.

9. Thận trọng: Các trường hợp cần thận trọng khi dùng thuốc, ví dụ đối với người cao tuổi, người có bệnh về gan, thận v.v...

10. Thời kỳ mang thai: Các thận trọng khi chỉ định thuốc cho người mang thai.

11. Thời kỳ cho con bú: Các thận trọng khi chỉ định thuốc cho người cho con bú sữa mẹ.

12. Tác dụng không mong muốn (Adverse drug reactions: ADR): Bao gồm những phản ứng phụ và các phản ứng đối nghịch có hại.

Trong phần này các ADR được chia làm ba loại theo phân loại của Tổ chức y tế thế giới: Loại thường gặp là ADR xảy ra trên 1 phần trăm số người dùng thuốc, loại ít gặp là ADR xảy ra dưới 1 phần

trăm và lớn hơn 1 phần nghìn số người dùng thuốc, loại hiếm gặp là ADR xảy ra dưới 1 phần nghìn số người dùng thuốc.

13. Hướng dẫn cách xử trí ADR.

14. Liều lượng và cách dùng:

Liều lượng ghi trong Dược thư nhằm hướng dẫn chung về liều lượng thông thường, dùng cho người lớn và trẻ em theo đường uống, trừ trường hợp có ghi rõ đường dùng khác. Thầy thuốc có thể cân nhắc để cho liều cao hơn hoặc thấp hơn liều thông thường để đạt được tác dụng điều trị tối ưu ở từng người bệnh cụ thể. Ở một số chuyên luận thuốc có ghi cả liều giới hạn khi kê đơn (ở người lớn hoặc trẻ em) chủ yếu để hướng dẫn dược sỹ yêu cầu thầy thuốc xác nhận liều đã kê cao hơn liều bình thường.

15. Tương tác thuốc: Khi sử dụng cùng một lúc hai hoặc nhiều thuốc thường dễ xảy ra tương tác thuốc dẫn đến hiện tượng đối kháng hoặc hiệp đồng. Tác dụng đối kháng là hiện tượng một thuốc có thể làm giảm (hoặc mất) tác dụng của thuốc khác khi dùng đồng thời; ngược lại là tác dụng hiệp đồng (có khi tác dụng tăng cường đến mức gây độc cho người bệnh). Vì vậy cần thận trọng và khi thật cần thiết mới dùng chung các thuốc đó với nhau.

16. Độ ổn định và bảo quản.

17. Tương kỵ: Thuốc không được trộn lẫn với thuốc khác vì xảy ra phản ứng ngoài cơ thể.

18. Quá liều và xử trí.

19. Thông tin quy chế.

Trong một số chuyên luận thuốc, nếu một mục chưa có đầy đủ thông tin cần thiết thì sẽ được bỏ qua.

Phần ba: Các phụ lục bao gồm: Bảng xác định diện tích bề mặt thân thể người từ chiều cao và cân nặng; Pha thêm thuốc vào dịch truyền tĩnh mạch; Phân loại thuốc trong Dược thư quốc gia theo mã giải phẫu - điều trị - hóa học (ATC).

Các thông tin trong Dược thư quốc gia Việt Nam được tham khảo từ các sách giáo khoa về dược lý, các tài liệu hướng dẫn dùng thuốc và phác đồ điều trị chuẩn của Bộ Y tế và Tổ chức y tế thế giới, các sách hướng dẫn sử dụng và điều trị có uy tín trên thế giới như: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics; Martindale, British National Formulary (BNF); Drug information - American Hospital Formulary Service (AHFS)... nhằm đảm bảo tính khoa học, chính xác, cập nhật và thực tiễn.

Dược sự quan tâm của Bộ Y tế, với sự tham gia tâm huyết của nhiều chuyên gia y - dược, Hội đồng Dược thư quốc gia Việt Nam II, trong suốt 3 năm đã hoàn thành công tác biên soạn cuốn Dược thư quốc gia Việt Nam 2. Mặc dù Ban biên soạn đã rất cố gắng, nhưng cuốn sách được biên soạn bởi nhiều tác giả và có nội dung lớn, vì vậy khó tránh khỏi thiếu sót. Hội đồng Dược thư quốc gia Việt Nam rất mong nhận được ý kiến đóng góp của các đồng nghiệp để các lần xuất bản tiếp theo, Dược thư quốc gia Việt Nam có chất lượng cao hơn.

KÊ ĐƠN THUỐC

Những quy định chung về kê đơn thuốc

Những quy định về trách nhiệm người được kê đơn thuốc

Đơn thuốc là căn cứ pháp lý để bán thuốc, cấp phát thuốc, pha chế thuốc theo đơn và sử dụng thuốc. Do vậy, chỉ những người đang hành nghề tại cơ sở khám, chữa bệnh hợp pháp có bằng tốt nghiệp bác sĩ hoặc y sỹ (vùng sâu, vùng xa) và được người đứng đầu cơ sở y tế phân công khám, chữa bệnh hoặc các bệnh trong phạm vi hành nghề ghi trong giấy chứng nhận đủ điều kiện hành nghề do cơ quan quản lý nhà nước có thẩm quyền cấp mới được phép kê đơn thuốc. Người kê đơn phải chịu trách nhiệm về đơn thuốc do mình kê cho người bệnh và chỉ được kê đơn thuốc sau khi trực tiếp khám bệnh. Không kê đơn thuốc với mục đích không phải để phòng bệnh, chữa bệnh, theo yêu cầu không hợp lý của người bệnh và cũng không được kê đơn các loại thực phẩm chức năng giống như thuốc.

Yêu cầu của một đơn thuốc tốt

Một đơn thuốc tốt phải thể hiện được các yêu cầu: Hiệu quả chữa bệnh cao, an toàn trong dùng thuốc, tiết kiệm và đầy đủ, chính xác các nội dung theo quy định. Muốn kê đơn thuốc tốt phải tuân theo quy trình sau đây:

Chẩn đoán, xác định đúng bệnh:

Thầy thuốc cần tìm hiểu hoàn cảnh của người bệnh, phát hiện các dấu hiệu lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng để đưa ra chẩn đoán hợp lý. Khi đã có chẩn đoán bệnh chính xác, người kê đơn thuốc cần phải ghi đầy đủ nội dung về hành chính cũng như chuyên môn của một đơn thuốc đúng quy định, đảm bảo rõ ràng, chính xác không tẩy xóa (nếu có tẩy xóa, sửa chữa phải ký, ghi rõ họ tên, ngày, tháng chữa đơn ngay bên cạnh). Đơn thuốc phải viết bằng bút mực, không được viết bằng mực đỏ, bút chì tất cả các nội dung trong đơn.

Lựa chọn thuốc phù hợp với người bệnh:

Căn cứ chẩn đoán hợp lý để lựa chọn thuốc cần dùng nhằm thu được hiệu quả cao nhất nhưng ít tác dụng không mong muốn và giá thành điều trị thấp nhất. Để lựa chọn thuốc có hiệu quả nhất, an toàn nhất, phù hợp với hoàn cảnh của người bệnh nhất, đầy đủ và chính xác các nội dung nhất, người thầy thuốc cần:

Lựa chọn thuốc nào phù hợp nhất với bệnh sau khi đã được chẩn đoán xác định, tình trạng bệnh tật, chức năng các cơ quan (đặc biệt là gan - thận), cơ địa (mang thai, trẻ em, người cao tuổi), với được động học, với đường dùng, thời gian dùng, với thuốc đang dùng và với điều kiện kinh tế hiện có của người bệnh, nhưng ít phản ứng có hại nhất.

Thầy thuốc luôn luôn cân nhắc giữa yếu tố nguy cơ và hiệu quả. Trong những trường hợp bệnh nặng thì hiệu quả là lựa chọn ưu tiên. Khi trường hợp bệnh mạn tính và thể trạng người bệnh yếu thì tiêu chuẩn an toàn phải được đặt lên hàng đầu.

Khi kê đơn, tên thuốc phải viết theo tên chung quốc tế (INN, generic name) hoặc nếu viết tên biệt dược phải ghi tên chung quốc tế trong ngoặc đơn (trừ trường hợp thuốc có nhiều hoạt chất). Không viết tắt tên thuốc vì dễ gây nhầm lẫn. Hết sức lưu ý những thuốc có tên gần giống nhau nhưng tác dụng, độc tính lại hoàn toàn khác nhau như acetazolamide và acetohexamid.

Mỗi thuốc trong đơn thuốc phải ghi đầy đủ, rõ ràng hàm lượng, số lượng, liều dùng, cách dùng. Số lượng thuốc gây nghiện phải viết bằng chữ, chữ đ首都 viết hoa. Số lượng thuốc hướng tâm thần và tiền chất dùng làm thuốc phải viết thêm số 0 phía trước nếu số lượng chỉ có một chữ số.

Hạn chế tối đa kê nhiều thuốc trong một đơn thuốc để tránh tương tác thuốc. Khi lựa chọn thuốc, cần ưu tiên những thuốc chứa một thành phần và hạn chế kê những thuốc phối hợp nhiều thành phần. Trường hợp phải kê nhiều loại thuốc trong một đơn thuốc thì cần

phải ghi theo thứ tự: Thuốc điều trị chính, thuốc hỗ trợ, thuốc điều trị triệu chứng và cuối cùng là thuốc giúp nâng cao thể trạng (nếu thật sự cần thiết).

Mỗi một thuốc cần được hướng dẫn chi tiết về liều dùng một lần, một ngày, đường dùng, thời điểm dùng (dùng vào buổi sáng hoặc tối, lúc no hay lúc đói...), cách pha thuốc, cách sử dụng các dụng cụ đo lường số lượng thuốc v.v... Ngoài ra thầy thuốc cũng phải hướng dẫn người bệnh được dùng thuốc với dung dịch gì, tránh dùng với thuốc gì hoặc thức ăn hoặc loại nước uống nào, đồng thời hướng dẫn người bệnh phát hiện, theo dõi, xử trí, báo cáo các tác dụng không mong muốn của thuốc.

Đơn thuốc có giá trị mua thuốc trong thời hạn 05 ngày kể từ ngày kê đơn và được mua ở tất cả các cơ sở bán thuốc hợp pháp trong cả nước. Do vậy, thầy thuốc phải ghi đầy đủ ngày tháng, chữ ký, ghi rõ họ, tên và chức danh trong đơn thuốc.

Sau khi kê đơn thuốc thầy thuốc cần phải tiếp tục theo dõi hiệu quả điều trị bằng cách hẹn người bệnh đến khám lại khi tình trạng bệnh không thuyên giảm hoặc nặng thêm hoặc phát hiện các dấu hiệu bất thường khi dùng thuốc. Trường hợp người bệnh đến khám lại do đơn thuốc đã kê không hiệu quả, thầy thuốc cần tìm hiểu cẩn kẽ lý do tại sao để đưa ra quyết định lựa chọn thuốc phù hợp, hiệu quả hơn.

Những quy định kê đơn thuốc cho một số thuốc và bệnh đặc biệt

Ngoài những quy định chung của một đơn thuốc, có một số quy định cụ thể cho một số thuốc và một số đối tượng đặc biệt.

Đối với kháng sinh

Cần chỉ định dùng thuốc trong thời gian 7 - 10 ngày hoặc sau khi hết các dấu hiệu nhiễm khuẩn 3 ngày, không kê đơn kháng sinh khi bị nhiễm virus.

Đối với thuốc hướng tâm thần và tiền chất dùng làm thuốc

Đối với bệnh cấp tính kê đơn với liều đủ dùng không vượt quá mười (10) ngày.

Đối với người bệnh tâm thần phân liệt, động kinh, kê đơn thuốc vào sổ điều trị bệnh mạn tính, số ngày kê đơn theo hướng dẫn điều trị của chuyên ngành tâm thần.

Đối với thuốc gây nghiện

Việc kê đơn thuốc được quy định hết sức chặt chẽ:

Hàng năm, người được phép kê đơn thuốc gây nghiện bắt buộc phải đăng ký chữ ký với cơ sở bán thuốc gây nghiện.

Kê đơn thuốc gây nghiện vào sổ điều trị bệnh mạn tính hoặc sổ khám bệnh để theo dõi điều trị và hướng dẫn người bệnh sử dụng thuốc như kê đơn thuốc khác, nhưng đồng thời kê vào mẫu đơn riêng có ký hiệu "N" để cơ sở cấp, bán thuốc lưu đơn.

Thời gian kê đơn thuốc gây nghiện điều trị bệnh cấp tính với liều đủ dùng không vượt quá bảy (07) ngày. Đối với người bệnh bị ung thư và người bị bệnh AIDS, kê đơn thuốc giảm đau, gây nghiện giống như kê đơn thuốc gây nghiện nói chung, nhưng liều thuốc giảm đau nhóm opioid theo nhu cầu giảm đau của người bệnh. Thời gian mỗi lần chỉ định thuốc không vượt quá một (01) tháng, nhưng cùng lúc phải ghi 3 đơn cho 3 đợt điều trị, mỗi đợt điều trị kê đơn không vượt quá mươi (10) ngày (ghi rõ ngày bắt đầu và kết thúc của đợt điều trị). Người kê đơn phải hướng dẫn cho người nhà người bệnh: Đơn thuốc điều trị cho người bệnh đợt 2, đợt 3 và chỉ được bán, cấp khi kèm theo giấy xác nhận người bệnh còn sống của trạm y tế xã, phường, thị trấn. Thời điểm mua, lĩnh thuốc trước 01 ngày của đợt điều trị đó (nếu vào ngày nghỉ thì mua vào trước ngày nghỉ).

Đối với bệnh mạn tính:

Cần chỉ định dùng thuốc đặc trị dài ngày thì phải kê đơn vào sổ điều trị bệnh mạn tính, số lượng thuốc đủ dùng trong một (01) tháng hoặc theo hướng dẫn điều trị của mỗi bệnh. Trong điều trị lao, kê đơn thuốc điều trị lao vào sổ điều trị lao hoặc sổ khám bệnh,

số ngày kê đơn theo hướng dẫn của Chương trình phòng chống lao quốc gia.

Quy chế kê đơn thuốc

Để thống nhất trong toàn ngành Y tế, theo Quyết định số 04/2008/QĐ-BYT ngày 01/02/2008 và Thông tư số 1517/BYT-KCB ngày 06/3/2008 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc Hướng dẫn thực hiện Quy chế kê đơn thuốc trong điều trị ngoại trú, Danh mục thuốc phải kê đơn và bán theo đơn quy định như sau:

1. Thuốc gây nghiện;
2. Thuốc hướng tâm thần và tiền chất dùng làm thuốc;
3. Thuốc gây mê;
4. Thuốc giảm đau, chống viêm không steroid trừ acid acetylsalicylic (aspirin) và paracetamol;
5. Thuốc điều trị bệnh gút;
6. Thuốc cấp cứu và chống độc;
7. Thuốc điều trị giun chỉ, sán lá;
8. Thuốc kháng sinh;
9. Thuốc điều trị virus;
10. Thuốc điều trị nấm;
11. Thuốc điều trị lao;
12. Thuốc điều trị sốt rét;
13. Thuốc điều trị đau nửa đầu (Migraine);
14. Thuốc điều trị ung thư và tác động vào hệ thống miễn dịch;
15. Thuốc điều trị Parkinson;
16. Thuốc tác động lên quá trình đông máu;
17. Máu, ché phâm máu, dung dịch cao phân tử;
18. Nhóm thuốc tim mạch: Thuốc điều trị bệnh mạch vành, thuốc chống loạn nhịp, thuốc điều trị tăng huyết áp, thuốc điều trị hạ huyết áp, thuốc điều trị suy tim, thuốc chống huyết khối, thuốc hạ lipid máu;
19. Thuốc dùng cho chẩn đoán;
20. Thuốc lợi tiểu;
21. Thuốc chống loét dạ dày: Thuốc kháng histamin H₂, thuốc ức chế bom proton;
22. Hormon (corticoid, insulin và nhóm hạ đường huyết,...) và nội tiết tố (trừ thuốc tránh thai);
23. Huyết thanh và globulin miễn dịch;
24. Thuốc giãn cơ và tăng trương lực cơ;
25. Thuốc làm co, giãn dòng tử và giảm nhăn áp;
26. Thuốc thúc đê, cầm máu sau đê và chống đê non;
27. Thuốc điều trị hen;
28. Sinh phẩm dùng chữa bệnh (trừ men tiêu hoá)
29. Thuốc điều trị rối loạn cương;
30. Dung dịch truyền tĩnh mạch.

Để sử dụng thuốc an toàn, hiệu quả, giá thành điều trị phù hợp cần sử dụng các thông tin từ các tài liệu tham khảo chính thống như: Dược thư quốc gia Việt Nam, Dược thư Anh (British National Formulary), Martindale và các thuốc đã được Bộ Y tế cấp phép lưu hành để kê đơn thuốc. Hết sức tránh việc sử dụng các thông tin về thuốc từ những nguồn thông tin thương mại hoặc thông tin “mách béo”.

SỬ DỤNG THUỐC Ở NGƯỜI CAO TUỔI

Theo Liên hợp quốc (United Nations - UN), người cao tuổi được tính từ 60 tuổi trở lên. Trong y học, người cao tuổi được phân thành các nhóm: Từ 60 đến 75 tuổi được gọi là bắt đầu già; trên 75 đến 90 tuổi là người già và trên 90 tuổi là người già sống lâu. Tuy nhiên thực sự rất khó xác định từ bao nhiêu tuổi thì cơ thể bắt đầu “lão hóa”, gây ra những thay đổi lớn về sinh lý. Thực tế trong sử dụng thuốc, khi nghiên cứu về các đặc tính dược động học và được lực học cho người cao tuổi, đối tượng được chọn chỉ là nhóm tuổi từ 60 đến 75 tuổi. Như vậy thực chất việc sử dụng thuốc cho các nhóm tuổi trên 75 là ngoại suy và do đó câu hỏi về tính chính xác vẫn được đặt ra.

Lão hóa ở người cao tuổi liên quan chủ yếu đến giảm dòng máu tuần hoàn đến các cơ quan, dẫn đến giảm dần nuôi dưỡng các cơ quan trong cơ thể và đó chính là khởi nguồn của bệnh tật do tuổi tác. Sự thay đổi sinh lý theo tuổi tác bao gồm sự suy giảm hoạt động của nhiều tuyến nội tiết quan trọng như tuyến giáp, tuyến tuy, tuyến sinh dục... dẫn đến một số bệnh tuổi già như suy giáp, tái tháo đường, xốp xương... Chức năng của các cơ quan trọng yếu liên quan đến đời sống như não, tim, thận, phổi đều giảm hoạt động, gây giảm khả năng nhận thức, giảm trí nhớ, giảm khả năng bài xuất thuốc.

Sự thay đổi về hấp thu, phân bố và bài xuất thuốc

Tuổi tác ảnh hưởng nhiều đến hoạt động sinh lý của cơ thể kéo theo sự thay đổi về hấp thu, phân bố và bài xuất thuốc.

Quá trình hấp thu theo cơ chế khuếch tán thụ động qua niêm mạc ruột - cơ chế chính của hấp thu các thuốc - hầu như không thay đổi ở người cao tuổi. Như vậy, nồng độ thuốc với cùng một mức liều ở người trưởng thành thường cao hơn khi dùng điều trị cho người cao tuổi là do ảnh hưởng của giảm bài xuất qua gan và thận chứ không liên quan đến hấp thu.

Sự phân bố thay đổi tùy bản chất của thuốc: Thể tích phân bố của các thuốc tan nhiều trong nước giảm, ngược lại: Thể tích phân bố của các thuốc tan nhiều trong lipid lại tăng do sự thay đổi tỷ lệ nước/lipid trong cơ thể người cao tuổi. Những thuốc liên kết mạnh với protein huyết tương tăng nồng độ ở dạng tự do liên quan đến sự giảm protein huyết thanh.

Quá trình bài xuất thuốc qua gan và thận đều giảm:

Chức năng gan suy giảm cũng là nguyên nhân làm giảm chuyển hóa thuốc qua gan ở người cao tuổi. Khối lượng gan và lưu lượng máu qua gan ở người cao tuổi giảm nên một số thuốc bị chuyển hóa qua gan sẽ chậm thái trù, dẫn đến tích lũy và tăng nguy cơ quá liều. Sự giảm chuyển hóa ở gan còn do giảm hoạt tính của enzym phá hủy thuốc ở gan, chủ yếu là giảm quá trình phá hủy thuốc ở pha I. Do đó, những thuốc bị chuyển hóa chủ yếu theo con đường này như các thuốc chống động kinh, thuốc chống viêm không steroid, thuốc chống đông máu dạng uống, thuốc điều trị tái tháo đường dạng uống... kèm theo thời gian tồn tại trong cơ thể bị kéo dài với sự tăng nửa đời thải trừ của thuốc. Tuy nhiên quá trình liên hợp ở pha II lại không bị ảnh hưởng bởi tuổi già, do đó những thuốc bị chuyển hóa chủ yếu ở pha này như oxazepam, lorazepam (liên hợp glucuronic), paracetamol (liên hợp sulfuric)... không bị tích lũy. Các thuốc bị chuyển hóa mạnh ở vòng tuần hoàn đầu khi qua gan có thể tăng sinh khả dụng do giảm hoạt tính enzym gan, giảm kích thước gan, giảm lưu lượng máu qua gan ở người cao tuổi. Các thuốc đã được chứng minh có giảm chuyển hóa qua gan lần đầu là clormethiazol, labetalol, nifedipin, propranolol, verapamil... Tác dụng lâm sàng của một số thuốc trong số này, ví dụ như tác dụng hạ huyết áp của nifedipin tăng lên đáng kể ở người cao tuổi. Trong thực tế, thuốc chuyển hóa nhiều qua gan khi dùng cho người cao tuổi nên giảm 1/2 đến 1/3 liều và phải theo dõi chặt chẽ đáp ứng trong quá trình điều trị.

Chức năng thận (lọc, tái hấp thu và thải trừ) suy giảm kết hợp với giảm sút khối lượng thận, giảm dòng máu qua thận ở người cao tuổi là nguyên nhân làm giảm độ thanh thải của nhiều thuốc. Mức độ lọc của cầu thận giảm trung bình khoảng 35% so với tuổi thanh niên (20 - 30 tuổi). Điều này đặc biệt quan trọng đối với những thuốc bài xuất trên 60% ở dạng nguyên vẹn qua thận và có độc tính cao như các kháng sinh nhóm aminoglycosid, các cephalosporin, digoxin, methotrexat... Sự giảm độ thanh thải của thận cũng là một nguyên nhân góp phần vào sự tích lũy của thuốc trong cơ thể. Vì vậy nhiều thuốc phải hiệu chỉnh lại liều dùng khi sử dụng ở người cao tuổi. Tuy nhiên nếu chức năng thận vẫn còn trên 50% thì hầu hết không cần hiệu chỉnh lại liều vì lúc này các thông số dược động học thay đổi không đáng kể. Ngược lại, nếu tổn thương chức năng thận ở mức độ nặng thì liều thuốc phải được hiệu chỉnh lại giống như trường hợp người bệnh suy thận.

Những thay đổi về dược lực học ở người cao tuổi liên quan đến các yếu tố sau đây:

Sự biến đổi đáp ứng của cơ quan đích

Sự thay đổi số lượng và khả năng gắn thuốc ở thụ thể (receptor) là những nguyên nhân quan trọng thường gặp ở tuổi già. Nguyên nhân có thể là do sự cạn kiệt chất trung gian hóa học ở các sinap thần kinh do bệnh tật hoặc tuổi tác. Một số nghiên cứu đã cho thấy đáp ứng với một số thuốc như benzodiazepin, warfarin, digoxin... tăng ở người cao tuổi.

Sự biến đổi cơ chế kiểm soát thể dịch

Đáp ứng thể dịch là một hợp phần rất quan trọng của toàn thể các đáp ứng của thuốc. Ở người cao tuổi, cơ chế điều hòa thể dịch bị suy thoái dần theo tuổi tác và những thay đổi này dẫn tới thay đổi về kiểu và cường độ đáp ứng của thuốc. Tuy nhiên, nhìn chung những thay đổi về dược lực học ở người cao tuổi không có quy luật rõ rệt với mọi thuốc: Có những trường hợp người cao tuổi rất nhạy cảm với thuốc nhưng cũng có trường hợp ngược lại, rất “tro” hoặc thất thường (lúc tăng lúc giảm). Ví dụ: Người cao tuổi nhạy cảm hơn với tác dụng trên thần kinh trung ương của các benzodiazepin, ngược lại giảm đáp ứng với các chất đồng vận/dối kháng beta giao cảm. Phản xạ tăng nhịp tim hay gặp khi sử dụng các chất giãn mạch thường “tro” ở người cao tuổi.

Tình trạng đa bệnh lý

Tình trạng đa bệnh lý ở người cao tuổi kéo theo hậu quả phải sử dụng đồng thời nhiều thuốc. Việc dùng đồng thời nhiều thuốc lại dẫn đến nguy cơ dễ gặp tương tác thuốc và tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR): Tỷ lệ gặp ADR ở lứa tuổi 60 - 70 gấp đôi so với lứa tuổi 30 - 40. Các ADR gặp ở người cao tuổi nhiều khi mơ hồ, không đặc hiệu; ví dụ lú lẫn, trầm cảm, hạ huyết áp tư thế... có thể gặp với rất nhiều loại thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR) có thể gặp khi sử dụng thuốc ở người cao tuổi

Dễ bị hạ huyết áp tư thế

Một số thuốc thuộc các nhóm thuốc chống tăng huyết áp, chẹn giao cảm, chống Parkinson, chống loạn thần... dễ gây hạ huyết áp tư thế ở người cao tuổi.

Dễ bị ngã do mất thăng bằng tư thế

Cơ thể có thể thăng bằng được là nhờ khả năng điều chỉnh thăng bằng. Cùng với tuổi tác, khả năng giữ thăng bằng của cơ thể bị giảm. Chính vì thế một số nhóm thuốc như thuốc ngủ, thuốc an thần (dẫn chất benzodiazepin)... làm tăng tỉ lệ ngã ở người cao tuổi.

Giảm điều hòa thân nhiệt

Khả năng điều hòa thân nhiệt của cơ thể bị giảm ở người cao tuổi. Hạ nhiệt bất thường có thể gặp khi dùng các thuốc an thần gây ngủ, các thuốc chống trầm cảm ba vòng, các chế phẩm thuốc phiện và rượu.

Giảm chức năng nhận thức

Hệ thống thần kinh trung ương có sự thay đổi lớn về cấu trúc và chất trung gian hóa học ở người cao tuổi. Sự suy giảm trí nhớ mà hậu quả cuối cùng là sự sa sút trí tuệ là bệnh lý thường gặp ở tuổi già. Bệnh lý này dễ trầm trọng thêm khi dùng một số nhóm thuốc như thuốc kháng cholin (atropin), thuốc ngủ, thuốc an thần (đặc biệt là dẫn chất benzodiazepin), thuốc chẹn thụ thể beta giao cảm.

Giảm chức năng các cơ quan nội tạng

Do sự giảm nhu động dạ dày - ruột, người cao tuổi dễ bị táo bón. Các thuốc kháng cholinergic, các opiat, thuốc chống trầm cảm ba vòng và kháng histamin dễ gây táo bón hoặc tắc ruột ở người cao tuổi. Thuốc kháng cholinergic có thể gây bí tiểu ở nam giới cao tuổi, đặc biệt là những người bị phì đại tuyến tiền liệt. Rối loạn chức năng đường niệu hay gặp ở nữ giới cao tuổi, còn thuốc lợi tiểu quai có thể gây ra tiểu tiện không kiểm soát ở những đối tượng này.

Nguyên tắc kê đơn ở người cao tuổi

Vì những lý do trên, để bảo đảm an toàn cho sử dụng thuốc ở người cao tuổi, cần tuân thủ các nguyên tắc kê đơn sau đây:

Về lựa chọn thuốc

Nên chọn phác đồ đơn giản với những thuốc có chỉ định rõ ràng và chỉ cần sử dụng 1 - 2 lần mỗi ngày. Nên tránh các thuốc có nguy cơ gây tương tác thuốc cao (ví dụ cimetidin, erythromycin, các antacid...) khi phải sử dụng nhiều thuốc hoặc trên người bệnh có bệnh mạn tính (hen, tăng huyết áp, đái tháo đường...). Hạn chế số thuốc trong mỗi đợt điều trị.

Về dạng thuốc

Các dạng thuốc lòng phì hợp vì dễ nuốt và tránh được hiện tượng đọng thuốc tại thực quản gây loét hoặc nghẹn.

Về liều lượng:

Nên khởi đầu bằng những liều thấp và tăng dần theo đáp ứng của cá thể. Liều khởi đầu thường bằng khoảng 50% liều người trưởng thành rồi tăng dần cho đến khi có đáp ứng mong muốn. Nói chung liều cho người cao tuổi thường thấp hơn liều thông thường. Một số thuốc phải hiệu chỉnh liều theo chức năng gan - thận của người bệnh.

Theo dõi điều trị

Phải có kế hoạch khám định kỳ để điều chỉnh lại thuốc và liều lượng. Phải lưu ý thời hạn một đợt điều trị để tránh kéo dài không cần thiết. Một số thuốc có thể ngừng nếu đã đáp ứng đủ, ví dụ thuốc chống loãng xương, thuốc chống viêm... Trái lại, cần phải nhắc nhở người cao tuổi không được ngừng thuốc đối với một số thuốc như thuốc chống tăng huyết áp, thuốc điều trị đái tháo đường... mặc dù đã có đáp ứng tốt.

Hướng dẫn sử dụng thuốc

Phải hướng dẫn đê người bệnh hiểu rõ tác dụng của mỗi thuốc trong đơn để người bệnh tự giác tuân thủ điều trị. Đơn kê phải rõ ràng, dễ đọc. Cần viết đầy đủ các chỉ dẫn vào mỗi đơn thuốc (kể cả đơn khám lại). Luôn nhắc người bệnh uống nhiều nước khi dùng thuốc và không được uống nhiều viên đồng thời để tránh nghẹn. Cần dặn người bệnh cách xử trí khi hết thuốc, vứt bỏ các thuốc không được kê đơn tiếp nữa hoặc những thuốc đã hết hạn sử dụng.

SỬ DỤNG THUỐC Ở NGƯỜI SUY GIẢM CHỨC NĂNG GAN, THẬN

Thuốc được bài xuất ra khỏi cơ thể bằng nhiều con đường khác nhau, trong đó gan và thận là hai cơ quan quan trọng nhất tham gia vào chức năng này. Suy giảm chức năng gan và thận sẽ gây nguy cơ quá liều và ngộ độc thuốc nếu không hiệu chỉnh lại liều.

Suy giảm chức năng gan

Đặc điểm của suy gan

Suy gan, đặc biệt xơ gan, làm giảm chức năng tế bào gan dẫn tới giảm khả năng chuyển hóa thuốc, giảm sản xuất protein, giảm lưu lượng máu qua gan.

Chức năng gan suy giảm ảnh hưởng chủ yếu đến khả năng chuyển hóa thuốc qua hệ enzym cytochrome P₄₅₀ - hệ enzym chịu trách nhiệm bắt hoạt thuốc (pha I), trong khi hoạt tính của các enzym liên hợp - hệ enzym chịu trách nhiệm chuyển thuốc và các chất đã chuyển hóa ở pha I thành các chất dễ tan trong nước để tiếp tục bài xuất qua màng hoặc thận (pha II) ít bị ảnh hưởng. Nguy cơ quá liều tăng thêm nếu gặp tương tác thuốc ở giai đoạn chuyển hóa khi phối hợp với một thuốc gây kinh hâm cytochrome P₄₅₀.

Suy giảm sút khả năng sản xuất protein của tế bào gan (albumin và globulin) cả về chất và về lượng, làm tăng tỷ lệ thuốc ở dạng tự do và giảm tính bền vững tại điểm liên kết. Hậu quả của giảm tính bền vững trong liên kết thuốc - protein còn dẫn đến khả năng gặp tương tác thuốc - thuốc ở giai đoạn phân bố và tương tác thuốc - bilirubin nội sinh (thường tăng khi suy gan). Đó chính là những yếu tố làm tăng độc tính của thuốc.

Lưu lượng máu qua gan giảm ở người bệnh xơ gan làm giảm tốc độ chuyển hóa thuốc, đặc biệt với các thuốc bị chuyển hóa mạnh khi qua gan (> 70%).

Những yếu tố trên dẫn đến sự tăng nồng độ thuốc ở dạng còn hoạt tính và kéo dài thời gian tồn tại của thuốc trong cơ thể. Ảnh hưởng của bệnh gan đối với bài xuất thuốc tùy thuộc loại bệnh gan. Trong viêm gan virus cấp, thay đổi chủ yếu là chức năng tế bào gan nhưng khả năng chuyển hóa thuốc của gan thường ít thay đổi, lưu lượng máu qua gan có thể còn tăng lên. Xơ gan nhẹ và vừa có khuynh hướng gây giảm dòng máu qua gan và có mạch tắt cửa - chủ, còn trong xơ gan nặng thì thường cả chức năng tế bào gan và dòng máu qua gan đều giảm. Hậu quả sẽ trầm trọng đối với những thuốc mà quá trình bắt hoạt phần lớn do gan đảm nhận (> 50%).

Đánh giá mức độ suy giảm chức năng gan

Phân loại Child-Pugh là phân loại phổ biến nhất được sử dụng để thiết kế chế độ liều cho người bệnh suy giảm chức năng gan.

Bảng 1. Phân loại Child-Pugh

Chỉ tiêu đánh giá	Điểm		
	1	2	3
Mức độ bệnh não - gan*	Độ 0	Độ 1 - 2	Độ 3 - 4
Mức độ cỗ trướng	Không	Nhẹ - Vừa	Nặng
Bilirubin (mg/dl)	1 - 2	2 - 3	> 3
Albumin (g/dl)	> 3,5	2,8 - 3,5	< 2,8
Thời gian prothrombin (giây > chung)	1 - 4	4 - 10	> 10

(Nguồn: ACP PIER, Journal Club & AHFS DI® Essentials™)

Ghi chú: * Phân độ bệnh não - gan thường căn cứ vào triệu chứng lâm sàng và đo điện não đồ (EEG).

Theo phân loại Child-Pugh, điểm tổng được tính thấp nhất là 5, cao nhất là 15. Đánh giá lâm sàng mức độ nặng của bệnh gan theo Child-Pugh được chia làm 3 loại theo bảng 2.

Bảng 2. Đánh giá lâm sàng mức độ nặng của bệnh gan theo Child-Pugh

Phân loại	Điểm	Đánh giá lâm sàng
A	5 - 6	Nhẹ
B	7 - 9	Vừa
C	10 - 15	Nặng

Nên lưu ý rằng khi chức năng gan đã bị suy giảm trầm trọng, việc sử dụng thuốc để bảo đảm an toàn là rất khó thực hiện vì lúc này không chỉ được động học mà cả đặc tính dược lý của thuốc cũng bị thay đổi.

Lựa chọn thuốc khi điều trị cho người bệnh suy gan

Có 3 nguyên tắc cơ bản khi sử dụng thuốc ở người bệnh suy gan:

- Nên chọn những thuốc ít hoặc không bị chuyển hóa qua gan, đặc biệt là thuốc phải chuyển hóa ở gan qua pha I.
- Thận trọng khi kê đơn những thuốc có tỷ lệ liên kết protein cao, đặc biệt là trong trường hợp có phổi hợp thuốc vì nguy cơ gặp tương tác bất lợi tăng.
- Nếu phải dùng những thuốc chuyển hóa nhiều khi qua gan thì phải hiệu chỉnh lại liều. Việc hiệu chỉnh liều khá phức tạp vì không có một thông số xét nghiệm nào phản ánh đúng tỷ lệ suy giảm chức năng gan như thông số độ thanh thải creatinin trong suy thận. Các xét nghiệm chức năng gan thường quy không có giá trị cho việc hiệu chỉnh liều. Khuyến cáo về liều lượng thường được nhà sản xuất đưa ra theo phân loại Child-Pugh. Tuy nhiên, tương ứng với Child-Pugh A, B, C thì sẽ giảm liều theo tỷ lệ nào điều tuỳ thuộc vào các nghiên cứu lâm sàng của nhà sản xuất và tỷ lệ này không phải lúc nào cũng tương ứng với tỷ lệ suy giảm độ thanh thải của thuốc qua gan.

Các tài liệu đề cập đến hiệu chỉnh liều cho người bệnh suy giảm chức năng gan không nhiều, vì vậy xu hướng tránh sử dụng các thuốc chuyển hóa nhiều qua gan vẫn được chú trọng, nếu không tránh được thì phải theo dõi sát lâm sàng và tốt nhất vẫn là đo nồng độ thuốc trong máu.

Suy giảm chức năng thận

Đặc điểm của suy thận

Suy giảm chức năng thận làm giảm bài xuất thuốc và chất chuyển hóa còn hoạt tính, đó là nguyên nhân dẫn đến tăng kéo dài nồng độ thuốc trong máu và nguy cơ tăng độc tính.

Suy thận gây útrê tuần hoàn. Đây là nguyên nhân dẫn đến tăng thể tích phân bố của các thuốc tan nhiều trong nước, làm kéo dài thời gian bán thải, tăng nguy cơ tích lũy thuốc.

Suy thận cũng gây giảm lượng protein huyết tương, dẫn đến tăng tỷ lệ thuốc ở dạng tự do, gây tăng độc tính. Nguyên nhân này ảnh hưởng đến các thuốc có tỷ lệ liên kết cao với protein huyết tương và đặc biệt nguy hiểm với các thuốc có phạm vi điều trị hẹp. Hậu quả sẽ nghiêm trọng hơn nếu gặp tương tác thuốc theo cơ chế phân bố. Suy thận còn ảnh hưởng đến đào thải thuốc qua gan: Sự útrê thuốc ở dạng còn hoạt tính có thể kéo theo tình trạng suy gan do thuốc. Khả năng gây độc của thuốc ở người bệnh phụ thuộc tỷ lệ thuốc được bài xuất qua thận ở dạng còn hoạt tính và độc tính của thuốc đối với thận.

Ngoài ảnh hưởng của sự giảm bài xuất dẫn đến tăng độc tính và tích lũy, những rối loạn do thận gây ra cũng ảnh hưởng đến tác dụng dược lý của một số thuốc. Ví dụ: Rối loạn bài xuất kali và calci làm tăng ADR khi sử dụng digoxin hoặc tăng tình trạng útrê kali máu khi sử dụng các loại thuốc lợi tiểu giữ kali như spironolacton.

Đánh giá mức độ suy giảm chức năng thận

Có thể đánh giá mức độ suy thận bằng nhiều phương pháp như dựa vào hằng số thải trừ của thận, hệ số suy thận, mức độ giảm thải trừ thuốc khi suy thận, độ thanh thải creatinin của thận hoặc tốc độ lọc của cầu thận. Dưới đây là cách đánh giá mức độ suy thận dựa vào độ thanh thải creatinin của thận và tốc độ lọc của cầu thận.

Dựa vào độ thanh thải creatinin của thận

Độ thanh thải (Cl_{cr} : clearance) creatinin của thận (Cl_{cr}) biểu thị khả năng thải trừ hoàn toàn creatinin ra khỏi huyết tương khi máu tuần hoàn qua thận.

Độ thanh thải creatinin của thận được biểu thị bằng ml/phút, là số ml huyết tương được thải trừ creatinin hoàn toàn trong thời gian 1 phút khi qua thận hoặc có thể tính theo ml/phút/kg.

Creatinin là thành phần trong máu ổn định nhất, không phụ thuộc vào chế độ ăn hoặc những thay đổi sinh lý khác mà chỉ phụ thuộc vào khả năng thải trừ của thận, nên được sử dụng để đánh giá chức năng thận.

Độ thanh thải creatinin của thận (Cl_{cr}) được tính theo phương trình của Cockcroft & Gault:

$$Cl_{cr} (\text{nam}) = \frac{(140 - \text{tuổi}) \times \text{thể trọng}}{C_{cr} \times 72}$$

$$Cl_{cr} (\text{nữ}) = Cl_{cr} (\text{nam}) \times 0,85$$

Trong đó:

Tuổi người bệnh được tính theo năm,

Thể trọng tính theo kg,

C_{cr} là nồng độ creatinin trong huyết thanh tính theo mg/dl,

Cl_{cr} có đơn vị là ml/phút.

Ghi chú: Nếu nồng độ creatinin huyết thanh (C_{cr}) tính theo đơn vị là $\mu\text{mol/lít}$ thì công thức tính Cl_{cr} giống như trên nhưng thay 72 bằng 0,81.

Bảng 3. Phân loại mức độ suy thận theo creatinin huyết thanh và độ thanh thải creatinin

Mức độ suy thận	C_{cr} (micromol/lít)	Cl_{cr} (ml/phút)
Nhẹ	150 - 300	20 - 50
Vừa	300 - 700	20 - 10
Nặng	> 700	< 10

Cần lưu ý rằng nếu đánh giá chức năng thận ở người bệnh suy thận nặng phải thẩm tách thì creatinin trong huyết thanh có thể thay đổi trong quá trình thẩm tách hoặc giữa khoảng thời gian 2 lần thẩm tách, trong khi nếu tính theo công thức trên thì nồng độ creatinin trong huyết thanh có được chỉ sau một lần lấy máu mà không phản ánh được cả thời gian điều trị. Vì vậy với những đối tượng phải thẩm tách thì mức liều khuyến cáo cần cứ vào bảng hướng dẫn riêng. Ví dụ, hiệu chỉnh liều ofloxacin theo "Drug Prescribing in Renal Failure - Dosing Guidelines for Adult and Children" (American College of Physicians, 2007): Mức liều cho người lớn là 200 - 400 mg cách 12 giờ/lần cho người bệnh có $Cl_{cr} > 50$ ml/phút, 200 - 400 mg, cách 24 giờ cho người bệnh có Cl_{cr} từ 50 - 10 ml/phút, 200 mg cách 24 giờ cho người bệnh có $Cl_{cr} < 10$ ml/phút.

Với người bệnh phải thẩm tách thì mức liều khuyến cáo như sau:

- IHD (Intermittent Hemodialysis): 100 - 200 mg sau thẩm tách.
- CAPD (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis): 200 mg cách 24 giờ.
- CRRT (Continuous Renal Replacement Therapy): 300 mg cách 24 giờ.

Tuy nhiên, mức liều hiệu chỉnh có thể sai khác chút ít tùy thuộc nguồn tài liệu.

Ngoài ra phải chú ý là với một số đối tượng đặc biệt như người cao tuổi, người bị teo cơ... nồng độ creatinin không luôn tương đồng với chức năng thận. Vì vậy liều dùng tính theo công thức hiệu chỉnh trên cơ sở Cl_{cr} chỉ có tác dụng thăm dò ban đầu, tiếp theo đó phải điều chỉnh lại liều căn cứ vào nồng độ thuốc trong máu.

Dựa vào tốc độ lọc của cầu thận

Tốc độ lọc của cầu thận, viết tắt là GFR (Glomerular Filter Rate) biểu thị khả năng thanh lọc creatinin ra khỏi huyết tương khi máu tuần hoàn qua thận.

GFR được biểu thị bằng ml/phút ở người lớn (tính cho diện tích bề mặt cơ thể là 1,73 m²) là số ml huyết tương được thanh lọc creatinin hoàn toàn trong 1 phút khi đi qua thận.

Những trường hợp người bệnh có mức cân nặng và chiều cao bình thường (BMI từ 18,5 - 24,9 theo tiêu chuẩn của WHO), có thể đánh giá chức năng thận qua tốc độ lọc cầu thận (GFR) theo công thức của MDRD (Modification Diet of Renal Diseases):

$$\text{GFR (nam)} = 186 \times (C_{cr})^{-1,154} \times (\text{tuổi})^{-0,203}$$

$$\text{GFR (nữ)} = \text{GFR (nam)} \times 0,742$$

Trong đó:

C_{cr} là nồng độ creatinin trong huyết thanh, được tính theo mg/dl.

Tuổi người bệnh được tính theo năm.

GFR có đơn vị là ml/phút/1,73 m²

Ghi chú: Nếu nồng độ creatinin huyết thanh (C_{cr}) tính bằng $\mu\text{mol/lít}$ thì:

$$\text{GFR(nam)} = 186 \times (C_{cr} / 88,4)^{-1,154} \times (\text{tuổi})^{-0,203}$$

Việc phân loại mức độ suy thận theo GFR được trình bày trong bảng 4.

Bảng 4: Phân loại mức độ suy thận theo tốc độ lọc cầu thận (GFR)

Mức độ suy thận		GFR (ml/phút/1,73 m ²)
I	Bình thường: giai đoạn 1	> 90
II	Suy thận nhẹ: giai đoạn 2	60 - 89
III A	Suy thận vừa: giai đoạn 3A	45 - 59
III B	Suy thận vừa: giai đoạn 3B	30 - 44
IV	Suy thận nặng: giai đoạn 4	15 - 29
V	Suy thận rất nặng: giai đoạn 5	< 15

Công thức đánh giá chức năng thận qua tốc độ lọc cầu thận (GFR) không chính xác bằng công thức của Cockcroft & Gault, vì vậy chỉ nên sử dụng khi không có cân nặng của người bệnh.

Sử dụng thuốc ở người bệnh suy thận

Với người bệnh suy thận nếu buộc phải sử dụng thuốc bài xuất qua thận chủ yếu ở dạng cồn hoạt tính thì việc hiệu chỉnh liều là cần thiết. Việc theo dõi người bệnh trong trường hợp này phải chú trọng cả 2 khâu: chức năng thận còn lại (được đánh giá qua độ thanh thải creatinin) và nồng độ thuốc trong máu.

Cách hiệu chỉnh liều có thể là: Giảm liều thuốc hoặc tăng khoảng cách giữa các lần dùng thuốc hoặc phối hợp cả 2 cách này. Giảm liều cho phép giảm được nồng độ thuốc trong máu nên tránh được nguy cơ tăng độc tính nhưng lại có nguy cơ không đạt nồng độ điều trị mong muốn. Vì vậy, với một số loại thuốc, trước khi giảm liều nếu xét thấy cần thiết có hiệu quả ngay thì phải đưa "liều tái" còn gọi là liều nạp (loading dose). "Liều tái" của thuốc thường bằng liều thường dùng cho người bệnh không suy thận.

Giữ nguyên liều nhưng kéo dài khoảng cách đưa thuốc giúp bảo đảm được nồng độ điều trị cao như mong muốn nhưng lại có nguy cơ kéo dài khoảng thời gian nồng độ thuốc dưới mức điều trị trong khoảng thời gian chờ liều kế tiếp; điều này làm tăng khả năng

kháng thuốc hoặc bùng phát cơn bệnh. Do đó nếu hệ số hiệu chỉnh quá lớn thì phương án phối hợp cả 2 cách làm trên là hợp lý. Trong các tài liệu hướng dẫn sử dụng thuốc, liều cho người bệnh suy thận được tính sẵn theo độ thanh thải creatinin (Cl_{cr}) ở từng chuyên luận riêng biệt hoặc trong phụ lục.

SỬ DỤNG THUỐC Ở TRẺ EM

Theo phân loại của Tổ chức y tế thế giới (WHO), trẻ em được tính từ lúc mới sinh (sơ sinh) đến 18 tuổi, trong đó có 3 nhóm tuổi có những khác biệt rõ rệt về dược động học là: Sơ sinh (0 - 28 ngày tuổi), nhũ nhi (1 - 12 tháng tuổi) và trẻ em (1 - 12 tuổi). Riêng với nhóm tuổi 1 - 12, nhiều tài liệu chia thành 2 nhóm: Nhóm trước tuổi đi học từ 1 - 5 tuổi và nhóm trẻ lớn từ 6 - 12 tuổi. Từ 12 tuổi trở lên, chỉ định và liều lượng thuốc được tính như với người lớn trưởng thành hoặc được chỉ dẫn trong từng trường hợp cụ thể. Cách phân loại này phản ánh sự thay đổi về mặt sinh học qua từng giai đoạn và liên quan nhiều đến việc lựa chọn và sử dụng thuốc trong nhi khoa.

Các đặc điểm cơ bản ở trẻ em ảnh hưởng đến sử dụng thuốc

Về dược động học

Hấp thu thuốc:

Hấp thu thuốc theo đường uống ở trẻ em thất thường do tiến trình hoàn thiện của hệ tiêu hóa trong 3 năm đầu đời. Trong giai đoạn này, pH dạ dày ở trẻ em cao hơn người trưởng thành vì lượng acid hydrochloric chưa được tiết đầy đủ. Điều này một mặt giúp cho những thuốc kém bền trong môi trường acid như các penicilin được hấp thu nhiều hơn do ít bị phá hủy hơn, nhưng lại làm giảm hấp thu các thuốc có bản chất acid yếu như phenobarbital, phenytoin, rifampicin do các chất này bị ion hóa mạnh hơn. Hệ enzym thủy phân ở niêm mạc ruột ở trẻ dưới 6 tháng tuổi chưa hoàn chỉnh cũng là một nguyên nhân làm cản trở hấp thu một số thuốc ở dạng ester hóa do không tách được gốc ester để giải phóng thuốc ở dạng tự do. Nhu động ruột của trẻ em, đặc biệt là trẻ sơ sinh và trẻ dưới 1 năm tuổi mạnh hơn ở người lớn, điều này dẫn đến giảm thời gian lưu của thuốc tại ruột nên khả năng hấp thu triệt để các thuốc giải phóng kéo dài không bảo đảm, đó là lý do tại sao không sử dụng thuốc tác dụng kéo dài cho nhóm tuổi này.

Đường trực tràng có lợi ở bệnh nhi khó nuốt, nôn nhiều nhưng không phải là đường ưu tiên vì khả năng hấp thu thuốc rất dao động. Điều này bất lợi với các thuốc có phạm vi điều trị hẹp vì có thể dẫn tới không đủ liều hoặc quá liều.

Hấp thu thuốc qua da cũng cần đặc biệt được lưu ý vì da trẻ em mỏng nên khả năng thâm thuốc mạnh hơn so với người lớn. Các loại thuốc hấp thu nhiều qua da như corticosteroid phải thận trọng khi bôi vì tác dụng có thể tương đương như khi dùng qua đường toàn thân.

Hệ co bóp trẻ em còn nhỏ, lại chưa được tưới máu đầy đủ, do đó nên hạn chế tiêm bắp vì khó biết được chính xác sinh khả dụng dẫn đến khó có được một liều thuốc chính xác. Vì vậy, nếu đưa thuốc theo đường tiêm thì đường đưa thuốc được khuyến khích cho lứa tuổi này là tiêm tĩnh mạch.

Phân bố thuốc:

Các yếu tố ảnh hưởng đến thể tích phân bố (V_d) ở trẻ em bao gồm: Tỷ lệ lipid/nước của cơ thể, tỷ lệ liên kết của thuốc với protein huyết tương và hàng rào máu - não.

Tỷ lệ lipid/nước thay đổi rất nhiều từ lúc mới sinh đến trưởng thành. Tỷ lệ nước so với tổng trọng lượng cơ thể chiếm khoảng 80% lúc mới sinh, giảm xuống chỉ còn 65% khi trẻ được 12 tháng

tuổi và 60% ở người lớn trưởng thành. Tỷ lệ chất béo chỉ 3% ở trẻ sơ sinh thiếu tháng, 12% ở trẻ sơ sinh đủ tháng, 30% ở trẻ 1 tuổi, trong khi đó tỷ lệ này ở tuổi trung niên là 18%. Do đó nếu tính liều lượng thuốc theo mg/kg cơ thể thì có sự khác biệt rõ rệt ở các lớp tuổi tùy theo bản chất của thuốc là thân lipid hay thân nước: với các thuốc tan nhiều trong nước, liều lượng cho trẻ sơ sinh và nhũ nhi cao hơn ở người trưởng thành nhằm đạt được cùng nồng độ thuốc trong huyết tương. Tuy nhiên một yếu tố khác cần phải tính đến là khả năng bài xuất thuốc của gan và thận ở trẻ em và vì vậy mức liều cuối cùng đưa ra phải dựa vào tổng thể của các quá trình dược động học ở trẻ em chứ không chỉ dựa vào một quá trình.

Tỷ lệ liên kết của thuốc với protein huyết tương có sự khác biệt ở các lớp tuổi. Ở trẻ sơ sinh, lượng protein huyết tương, đặc biệt là albumin thấp hơn so với ở người lớn; hậu quả là nồng độ thuốc ở dạng tự do trong máu tăng lên dẫn đến tăng tác dụng được lý và độc tính (ví dụ: Phenytoin có tỷ lệ liên kết protein là 95% ở người lớn trong khi ở trẻ sơ sinh chỉ là 70 - 85%). Mặt khác, albumin ở trẻ sơ sinh chưa đủ chất lượng, do đó liên kết giữa thuốc - protein kém bền vững. Điều này tạo nên khả năng cạnh tranh của các chất nội sinh như bilirubin với thuốc trong liên kết với albumin. Vì vậy cần lưu ý tương tác này khi sử dụng những thuốc có tỷ lệ liên kết cao với protein ở trẻ sơ sinh như phenytoin, các sulfonamid, salicylat, diazepam... đặc biệt ở các đối tượng có tăng bilirubin huyết. Ở trẻ trên 1 tuổi, một số trạng thái bệnh lý có thể ảnh hưởng đến tỷ lệ liên kết thuốc với protein huyết tương là suy gan, suy thận mạn, hội chứng thận hư, suy tim, suy dinh dưỡng...

Tỷ lệ thuốc qua hàng rào máu - não phụ thuộc 2 yếu tố: Sự hoàn thiện của hàng rào máu - não và tính tan trong lipid của thuốc. Ở trẻ sơ sinh, chức năng của hàng rào máu - não chưa được hoàn thiện nên một số thuốc có thể đi qua dễ dàng hơn so với ở trẻ lớn và người lớn. Cần đặc biệt lưu ý với một số trạng thái bệnh lý như viêm màng não vì sự tồn thương hàng rào máu - não do viêm làm tăng khả năng thâm vào dịch não tuy với nhiều thuốc, trong đó có kháng sinh, mặc dù ở điều kiện bình thường các chất này rất ít thâm; ví dụ như các penicilin, cephalosporin (ngoại trừ một số cephalosporin thế hệ 3 như cefotaxim có thể thâm tốt cả khi màng não không bị viêm). Riêng với các aminoglycosid, do kích thước phân tử lớn và tính tan trong lipid thấp nên nồng độ trong dịch não tuy vẫn không đủ đạt mức cần cho điều trị ngay cả khi màng não bị viêm. Liên quan đến tính tan trong lipid của thuốc: Các thuốc có khả năng tan trong lipid cao như các barbiturat, morphin... khả năng vượt qua hàng rào máu - não ở trẻ nhỏ dễ dàng hơn so với trẻ lớn và người lớn, do đó cần lưu ý khi chỉ định các nhóm thuốc này cho trẻ em.

Chuyển hóa thuốc:

Trong 15 ngày đầu sau khi sinh (cả trẻ sinh đủ tháng hoặc sinh non), các enzym làm chuyển hóa thuốc ở pha I chưa đầy đủ cả về chức năng và số lượng; tuy nhiên hệ enzym này sẽ được hoàn thiện dần khá nhanh và đến ngày thứ 5 sau khi sinh (với trẻ đủ tháng), đứa trẻ đã có một hệ enzym đầy đủ để chuyển hóa các chất nội sinh (ví dụ: Bilirubin). Đối với các chất lạ như thuốc, khả năng chuyển hóa ở những giai đoạn sơ sinh rất hạn chế; ví dụ: Ở trẻ nhỏ hoạt tính của enzym mono-oxygenase chỉ bằng 2% đến 40% so với của người lớn. Với các enzym làm chuyển hóa thuốc ở pha II, ví dụ enzym glucuronosyltransferase chịu trách nhiệm liên hợp với một số thuốc như morphin, cloramphenicol hoặc bilirubin..., sự hoàn thiện để đạt đến mức độ như ở người lớn chỉ đạt được khi trẻ từ 3 tuổi trở lên. Vì những lý do trên, tốc độ chuyển hóa thuốc ở trẻ dưới 1 năm, đặc biệt là trẻ sơ sinh yếu hơn hẳn so với trẻ lớn và người lớn, dẫn tới nửa đời thải trừ thuốc ($t_{1/2}$) kéo dài hơn. Tuy nhiên, khi trẻ đạt từ 1 tháng tuổi trở lên, hệ enzym chuyển hóa thuốc ở pha I hoàn thiện khá nhanh và nhìn chung, tốc độ khử hoạt thuốc ở trẻ

em từ 1 đến 8 tuổi mạnh hơn ở người lớn. Một khác tỷ lệ trọng lượng gan ở trẻ em so với thể trọng lại lớn hơn ở người lớn, do đó liều tính theo cân nặng (mg/kg) với nhiều thuốc ở lứa tuổi này cao hơn liều cho người lớn. Điều này lý giải vì sao trong các hướng dẫn sử dụng thuốc khi tính liều theo mg/kg cho trẻ em luôn có khuyến cáo về tổng liều giới hạn không được vượt quá cho 24 giờ; mức giới hạn bằng mức liều dành cho người lớn.

Thái trừ thuốc:

Chức năng thận ở trẻ sơ sinh (cả thiếu tháng và đủ tháng) yếu hơn so với trẻ em các lớp tuổi lớn hơn và người lớn. Tốc độ lọc của cầu thận (GFR) ở trẻ sơ sinh đủ tháng là 10 - 15 ml/phút/m² trong khi ở trẻ sơ sinh thiếu tháng chỉ bằng khoảng một nửa (5 - 10 ml/phút/m²). Tốc độ lọc của cầu thận đạt đến bằng người lớn sau 3 đến 6 tháng tuổi nhưng chức năng của ống thận thì hoàn thiện muộn hơn. Chức năng thận liên quan đến khả năng thái trừ thuốc, đặc biệt với các thuốc tan nhiều trong nước, ví dụ với các kháng sinh nhóm betalactam, aminoglycosid, vancomycin. Chức năng thận kém đồng nghĩa với sự kéo dài nửa đời thái trừ và sự tích lũy thuốc. Tuy nhiên, cả 3 quá trình: Lọc qua cầu thận, tái hấp thu và bài xuất qua ống thận, được hoàn thiện khá nhanh ngay từ những tuần đầu sau sinh và đạt mức như ở người trưởng thành sau 1 năm tuổi.

Nhìn chung, những khác biệt về dược động học gấp chủ yếu với trẻ sơ sinh và trẻ dưới 1 tuổi. Từ 1 tuổi trở lên, các khác biệt về dược động học so với người lớn không nhiều nên ảnh hưởng ít có ý nghĩa lâm sàng.

Về dược lực học

Đáp ứng với thuốc:

Trẻ em, đặc biệt là trẻ sơ sinh và trẻ dưới 1 tuổi rất nhạy cảm đối với một số nhóm thuốc. Đặc điểm này liên quan đến sự phát triển chưa hoàn chỉnh một số cơ quan. Hệ thần kinh trung ương hoàn thiện chậm và phải đến 8 tuổi mới đạt mức bằng người lớn. Bên cạnh đó, tính thấm của hàng rào máu - não cũng cao hơn ở người lớn. Vì vậy trẻ em ở lứa tuổi này nhạy cảm đối với một số thuốc ức chế thần kinh trung ương như morphin, meprobamat, cloralhydrat, phenobarbital...

Hệ tim mạch ở trẻ em hoàn thiện sớm hơn hệ thần kinh; chỉ một thời gian ngắn sau khi ra đời, hoạt động của tim đã ngang bằng người lớn. Tuy nhiên, hoạt động của hệ tim - mạch chỉ bảo đảm được nhu cầu bình thường, còn khi gặp stress hoặc khi bị ức chế bởi thuốc mê thì dễ gặp hiện tượng “quá tải” và dẫn đến trụy tim mạch. Hiện tượng hạ huyết áp quá mức dễ gặp khi dùng thuốc lợi tiểu và thuốc hạ huyết áp ngay ở liều điều trị.

Khả năng điều hòa thân nhiệt chưa hoàn chỉnh cho đến 1 năm tuổi. Do đó nhiều thuốc hạ sốt có thể gây biến đổi thân nhiệt một cách đột ngột, gây tụt nhiệt độ quá mức hoặc ngược lại gây sốt.

Da trẻ em có bì mặt rộng và tính thấm cao nên rất nhạy cảm với thuốc. Thuốc có thể gây dị ứng, gây độc khi bôi lên da. Các dạng dị ứng da rất khó phân biệt với các dạng dị ứng không phải do thuốc. Các thuốc thường gây dị ứng da là: Các sulfonamid, penicillin, cephalosporin, barbiturat, phenytoin, aspirin, indomethacin, iod, griseofulvin, phenothiazin, các kháng histamin bôi tại chỗ...

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Do đặc điểm về sinh lý của trẻ em, ADR ở lớp tuổi này cũng có những khác biệt so với người lớn. Ví dụ, một số ADR chỉ gặp khi dùng cho trẻ em như: Chậm lớn khi dùng corticosteroid, tetracyclin; dậy thì sớm với androgen; vàng da với sulfonamid, vitamin K₃.

Những lưu ý về sử dụng thuốc cho trẻ em

Lựa chọn thuốc

Khó khăn trong việc sử dụng thuốc để điều trị cho trẻ em là lớp tuổi này không được phép đem vào thử nghiệm lâm sàng trước khi cấp phép lưu hành với một thuốc mới. Do đó mọi thông tin về dược

lý, hiệu quả và độ an toàn đều ngoại suy từ kết quả thử trên động vật non hoặc người trưởng thành. Các hướng dẫn sử dụng thuốc thường ghi “Độ an toàn và hiệu quả trên trẻ em còn chưa được xác định”. Thông tin về sử dụng thuốc cho trẻ em thường thu thập từ các báo cáo về độ an toàn sau khi thuốc lưu hành và tính chính xác trong hướng dẫn sử dụng thuốc phụ thuộc vào quá trình thu thập dữ liệu để có được các thông tin hướng dẫn bổ sung so với thông tin ban đầu. Đó cũng là lý do vì sao nhiều thuốc mới có chống chỉ định cho trẻ em. Kê đơn cho trẻ em thường được khuyên lựa chọn các thuốc đã có thời gian lưu hành đủ dài vì đã có đủ thông tin thu thập từ đối tượng này. Có thể gặp trường hợp một số thuốc có chống chỉ định cho trẻ em nhưng sau một thời gian lưu hành lại cho phép dùng. Nguyên nhân là do thông tin hướng dẫn sử dụng thuốc ban đầu căn cứ vào số liệu nghiên cứu trên động vật non nhưng qua thực tế sử dụng, tỷ lệ gặp tác dụng không mong muốn của thuốc rất ít hoặc ảnh hưởng không trầm trọng trên lâm sàng. Ngược lại, một số thận trọng và chống chỉ định hoặc hạn chế sử dụng cho một số lớp tuổi lại được bổ sung sau một thời gian thuốc lưu hành. Do đó các thông tin về sử dụng thuốc cho trẻ em cần được cập nhật thường xuyên từ các hướng dẫn chính thức cho nhi khoa.

Liều lượng thuốc

Liều lượng thuốc ở trẻ em cần phải được điều chỉnh theo đặc điểm dược động học của riêng từng thuốc, theo tuổi (yếu tố quyết định chính), tình trạng bệnh, giới tính (đặc biệt thời kỳ dậy thì) và theo mức độ trầm trọng của bệnh.

Cách thông thường nhất là sử dụng liều tính theo cân nặng cơ thể (mg/kg) hoặc theo lớp tuổi như phân loại đã nêu trên.

Khi tính liều theo cân nặng cơ thể (mg/kg), có nhiều trường hợp liều cho trẻ em tính được cao hơn người lớn; điều này liên quan đến sự khác biệt về phân bố và tốc độ chuyển hóa thuốc ở trẻ em. Với trẻ em béo phì, không được sử dụng số cân thực có ở trẻ mà phải tính theo cân nặng lý tưởng liên quan đến chiều cao để tránh quá liều.

Với các thuốc có phạm vi điều trị hẹp, đặc biệt là các thuốc chống ung thư, cách tốt nhất là sử dụng việc tính liều lượng thuốc ở trẻ em theo diện tích bề mặt cơ thể (BSA = Body Surface Area) vì giữa kích thước và trọng lượng của người bệnh có mối quan hệ phụ thuộc tốt hơn nếu chỉ tính theo cân nặng. Cần lưu ý sử dụng toán đồ để tính BSA: Có loại dành cho trẻ em và loại dành cho người lớn. Đơn vị của BSA là m² và đơn vị liều là mg/m².

Liều lượng thuốc ở trẻ em trong Dược thư quốc gia Việt Nam ở đa số trường hợp đã được ghi trong chuyên luận của riêng từng thuốc, trừ khi thuốc được khuyến cáo không dùng cho trẻ em.

Kê đơn thuốc và hướng dẫn sử dụng thuốc

Phải đặc biệt coi trọng việc ghi đơn thuốc: Các thông tin phải rõ ràng, đặc biệt cần lưu ý đến cân nặng và lứa tuổi để lựa chọn liều lượng phù hợp. Hàm lượng trong một đơn vị phân liều (viên, gói bột, hỗn dịch...), liều dùng và cách dùng phải được ghi đầy đủ.

Khi phải đưa thuốc theo đường tiêm, tiêm tĩnh mạch được ưu tiên hơn tiêm bắp vì sinh khả dụng bảo đảm và ít gây đau. Nếu đưa thuốc theo đường uống, các dạng thuốc lỏng được khuyến khích vì dễ phân liều chính xác hơn và dễ uống hơn dạng viên.

Khi sử dụng dạng viên (nén hoặc nang), phải lưu ý chọn hàm lượng viên phù hợp với việc chia liều cho từng lứa tuổi; cố gắng tránh việc phải chia nhỏ viên vì sẽ khó có được liều chính xác hoặc gấp dạng viên không được phép nghiên hoặc làm vỡ.

Đối với các thuốc uống có dạng lỏng (sirô, bột hoặc cồm pha dung dịch hoặc hỗn dịch uống), cần hướng dẫn sử dụng dụng cụ chia liều; khi lượng thuốc đưa nhỏ hơn 5 ml, nên hướng dẫn sử dụng bơm tiêm nhựa loại 5 ml để rút thuốc uống theo thể tích. Thuốc sau khi pha thành dạng lỏng cần chú ý hạn dùng (thường là trong ngày hoặc một vài ngày); phần không dùng hết phải bỏ đi cho dù dù hạn

dùng ghi trên bao bì chưa hết. Cần lưu ý người nhà bệnh nhi không được tự ý thêm sữa, nước trái cây hoặc thuốc khác vào dạng thuốc lỏng đã pha để tránh tương tác bất lợi gây giảm liều dùng. Cũng cần nhắc nhớ để không cho bất kỳ loại thuốc nào vào trong bình sữa hoặc thức ăn vì thuốc có thể tương tác với sữa và thức ăn; hơn nữa, làm như vậy có thể số lượng thuốc đưa vào cơ thể sẽ bị thiếu hụt nếu đứa trẻ không dùng hết sữa hoặc thức ăn chứa trong bình. Cần lưu ý khi chọn giờ cho trẻ uống thuốc: Nên tránh đánh thức trẻ về đêm để trẻ ngủ được đủ giấc; với những trường hợp trẻ mắc bệnh mạn tính, nên tránh giờ trẻ phải uống thuốc ở trường vì khả năng tuân thủ dùng thuốc khó bảo đảm do trẻ quên hoặc mặc cảm với bạn bè không dám uống.

Trong bão quần thuốc, cần lưu ý không để thuốc ở tầm với của trẻ em. Trước khi dùng thuốc, cần kiểm tra lại hạn sử dụng, đặc biệt với những thuốc dự trữ tại nhà.

SỬ DỤNG THUỐC TRONG THỜI KỲ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ

Thời kỳ mang thai

Tổ chức Y tế thế giới định nghĩa thời kỳ mang thai bình thường là thời gian trong khoảng 38 tới 42 tuần kể từ khi trứng được thụ tinh. Thời kỳ thường được chia làm ba giai đoạn theo mỗi 3 tháng và ảnh hưởng của thuốc đến thai nhi khác nhau ở mỗi giai đoạn.

Giai đoạn đầu (từ tháng thứ nhất đến tháng thứ 3): Đây là giai đoạn cần lưu ý nhất khi sử dụng thuốc. Giai đoạn này bao gồm 2 thời kỳ là tiền phôi và phôi. Thời kỳ tiền phôi kéo dài 17 ngày sau khi trứng được thụ tinh. Ở giai đoạn này thai thường không nhạy cảm với các yếu tố có hại vì các tế bào chưa bắt đầu biệt hóa. Độc tính của thuốc đối với thai nhi tuân theo quy luật “tất cả hoặc không có gì”, tức là hoặc phôi bào bị chết, hoặc tiếp tục phát triển hoàn toàn bình thường. Chính vì vậy, các bất thường về hình thái của thai hiếm khi xảy ra, trừ trường hợp thời gian bán thải của thuốc kéo dài và thuốc còn tiếp tục ảnh hưởng tới thời kỳ phôi. Thời kỳ phôi được tính từ ngày thứ 18 đến ngày thứ 56. Đây là giai đoạn tối quan trọng vì hầu hết các cơ quan của cơ thể thai nhi được hình thành và là giai đoạn độ nhạy cảm của thai nhi với độc tính của thuốc lớn nhất. Dùng thuốc trong giai đoạn này có thể gây ra những bất thường nặng nề về hình thái cho đứa trẻ.

Giai đoạn 2 (từ tháng thứ 4 đến tháng thứ 6): Thuốc có thể tác động đến phát triển tăng trưởng và chức năng của thai và gây độc cho mô thai.

Giai đoạn 3 (từ tháng thứ 7 đến tháng thứ 9): Là giai đoạn cuối thai kỳ. Ngoài tác động lên sự tăng trưởng và chức năng của thai như ở giai đoạn 2, thuốc dùng trong thời gian trước sinh hoặc trong lúc chuyển dạ để có thể có tác dụng xấu đến chuyển dạ hoặc cho trẻ sau sinh. Do khả năng thai trừ thuốc của trẻ sơ sinh rất kém, một số thuốc có thể bị tích lũy đáng kể và gây độc cho trẻ. Vì vậy cần đặc biệt chú ý tới một số thuốc khi dùng cho phụ nữ có thai gần ngày sinh.

Tác dụng có hại của thuốc đối với thai nhi khi dùng cho người mẹ phụ thuộc vào các yếu tố như: Bản chất và cơ chế gây tác dụng có hại của thuốc, liều lượng và thời gian dùng thuốc của người mẹ, khả năng vận chuyển thuốc từ mẹ vào thai nhi và giai đoạn phát triển của thai khi người mẹ dùng thuốc.

Thực nghiệm trên động vật cung cấp rất nhiều thông tin liên quan đến tác dụng gây quái thai của thuốc nhưng các kết quả thực nghiệm từ động vật không thể suy sang người được. Một khía cạnh phụ nữ mang thai là đối tượng không được phép thử thuốc trên lâm sàng. Do đó kinh nghiệm dùng thuốc trong thời kỳ mang thai rất hạn chế.

Để bảo đảm an toàn trong sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai, hệ thống phân loại thuốc dùng ở thời kỳ mang thai đã được sử dụng ở nhiều nước như Mỹ, Đức, Pháp, Úc... Nguyên tắc chung của các hệ thống phân loại đều dựa trên nguy cơ của thuốc đối với thai nhi khi sử dụng cho người mẹ. Tuy nhiên, các hệ thống phân loại này chỉ đưa ra được những dự đoán chung về độ an toàn của thuốc khi dùng ở phụ nữ mang thai mà không đưa ra lời khuyên cụ thể “Có hay không” được sử dụng thuốc cho đối tượng này. Các khuyến cáo đều ghi “Cần nhắc sử dụng đưa trên lợi ích/nguy cơ” nghĩa là thuốc chỉ được kê đơn trong thời kỳ mang thai khi lợi ích đối với bà mẹ vượt trội nguy cơ đối với thai. Với ba tháng đầu thai kỳ, do nguy cơ gây dị dạng thai nhi cao, tránh dùng tất cả các thuốc nếu có thể được. Cần lưu ý cả việc sử dụng thuốc cho nam giới nếu có ý định có con liên quan đến ảnh hưởng của thuốc lên tinh trùng. Không có một thuốc nào được coi là an toàn 100% cho thai nhi. Khi kê đơn, nên chọn các thuốc đã được dùng rộng rãi cho phụ nữ mang thai; có gắng hạn chế sử dụng các thuốc mới được đưa ra thị trường hoặc thuốc chưa được thử thách nhiều và đủ lâu vì còn thiếu bằng chứng về độ an toàn cho đối tượng này. Liều dùng nên chọn mức liều thấp nhất có hiệu quả. Người kê đơn nên tham khảo danh mục “Các thuốc tránh dùng hoặc nên hạn chế dùng cho phụ nữ mang thai” trong các tài liệu chuyên khảo về thuốc, hoặc mục “Sử dụng thuốc cho phụ nữ mang thai” trong các tờ hướng dẫn sử dụng thuốc và cần nhắc trên mỗi người bệnh cụ thể trước khi đưa ra quyết định.

Khi sử dụng thuốc ở phụ nữ mang thai, cần tuân thủ những nguyên tắc sau:

1. Hạn chế tối đa dùng thuốc, đặc biệt trong 3 tháng đầu thai kỳ.
2. Nếu phải dùng thì nên chọn thuốc theo phân loại độ an toàn của thuốc với thai nhi. Tránh dùng những thuốc chưa được sử dụng rộng rãi cho phụ nữ mang thai.
3. Dùng thuốc với liều thấp nhất có hiệu quả với thời gian ngắn nhất có thể.

Thời kỳ cho con bú

Nuôi con bằng sữa mẹ rất có lợi, không chỉ vì giá trị dinh dưỡng của sữa mẹ là phù hợp nhất cho đứa trẻ mà còn vì trẻ bú mẹ sẽ được hưởng các chất miễn dịch truyền từ mẹ sang con qua sữa. Vì vậy nếu người mẹ dùng thuốc trong thời kỳ cho con bú thì cần cân nhắc ảnh hưởng của thuốc đến cả mẹ và con bao gồm:

Gây suy giảm sự tiết sữa ở mẹ.

Ảnh hưởng lên các cơ quan còn non nót, chưa đủ chức năng khi mới sinh như hệ thần kinh trung ương, hệ tim mạch, gan, thận... của đứa trẻ.

Các thuốc làm giảm khả năng tiết sữa ở phụ nữ cho con bú thường là các chất có ảnh hưởng tới sự tiết prolactin như estrogen, bromocriptin, thuốc lợi tiểu... Việc kê đơn lúc này tùy thuộc vào việc cân nhắc lợi ích điều trị cho mẹ và nguy cơ thiếu sữa cho bé. Về ảnh hưởng của thuốc tới đứa trẻ: Tuy không có bằng chứng về tác hại của thuốc truyền từ mẹ sang con qua sữa nhưng có thể suy luận từ các thông tin sau:

Lượng thuốc hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính được truyền qua sữa. Điều này phụ thuộc đặc tính được động học ở người mẹ.

Đặc tính được động học ở đứa trẻ.

Bản chất gây độc của thuốc hoặc chất chuyển hóa đã sử dụng.

Thông thường thì lượng thuốc truyền qua sữa ít khi đủ để gây tác dụng được lý hoặc tác hại, đặc biệt là các thuốc hấp thu kém trừ phản ứng miễn cảm với thuốc. Ảnh hưởng chỉ gặp khi lượng thuốc chuyển qua sữa khá lớn. Điều này thường xảy ra khi người mẹ dùng liều cao hoặc khi tỷ lệ thuốc ở sữa cao hơn ở huyết tương. Việc dùng thuốc ở phụ nữ cho con bú phải được cân nhắc sao cho có thể đạt được mục tiêu điều trị bệnh cho mẹ nhưng lại ít hoặc không gây tác hại cho con.

Để sử dụng thuốc an toàn trong thời kỳ cho con bú, cần tham khảo thông tin từ các tài liệu chuyên khảo, trong đó có các “*Bảng chỉ dẫn về chỉ định, chống chỉ định, thận trọng*” của mỗi thuốc hoặc thông tin của nhà sản xuất ghi trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc, mục “*Sử dụng thuốc cho phụ nữ mang thai và cho con bú*”. Tuy nhiên, phụ nữ cho con bú không phải là đối tượng được thử nghiệm lâm sàng, do đó thông tin có được đều là kết quả tổng kết sau khi thuốc đã lưu hành. Chính vì vậy cũng giống như đã nêu ở phần “*Sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai*”: Khi kê đơn cho người mẹ nên chọn các thuốc đã được dùng rộng rãi và có gắng hạn chế sử dụng các thuốc mới được đưa ra thị trường hoặc thuốc chưa được thử thách nhiều vì còn thiếu bằng chứng về độ an toàn cho đối tượng này.

Khi sử dụng thuốc ở phụ nữ cho con bú, cần tuân thủ những nguyên tắc sau:

1. *Hạn chế tối đa dùng thuốc cho người mẹ.*
2. *Nếu phải dùng thì nên chọn thuốc an toàn cho trẻ bú mẹ, thuốc có tỉ lệ nồng độ sữa/huyết tương thấp, thải trừ nhanh.*
3. *Tránh dùng thuốc liều cao, nên dùng trong thời gian ngắn nhất và ngừng ngay khi đạt hiệu quả.*
4. *Thời điểm dùng thuốc nên chọn ngay sau khi cho trẻ bú xong.*

Kết luận

Sử dụng thuốc cho phụ nữ mang thai hoặc phụ nữ trong thời kỳ cho con bú đều phải rất thận trọng vì hậu quả để lại sẽ có thể ảnh hưởng trầm trọng đến cả cuộc đời của trẻ trong tương lai. Chính vì vậy, mỗi chuyên luận về thuốc đều có mục: “*Sử dụng thuốc với phụ nữ mang thai và đang cho con bú*”. Tuy nhiên, thông tin thường không ghi rõ “*có được dùng hay không?*” mà chỉ là “*cần nhắc lợi ích/nuy cơ*”; do đó trách nhiệm của người thầy thuốc là rất lớn. Quyết định cuối cùng phải căn cứ trên tình trạng bệnh lý cụ thể ở người mẹ để tìm phương thức điều trị phù hợp nhất.

SỬ DỤNG AN TOÀN THUỐC GIẢM ĐAU

Đại cương

Đau là cảm nhận của một cá thể khi bản thân cơ thể bị va chạm với một tác nhân gây đau; tác nhân đó có thể là một yếu tố kích thích gây tổn thương trực tiếp hoặc gián tiếp, từ bên ngoài hoặc bên trong cơ thể, trong thời gian ngắn hoặc dài.

Ở con người, đau là triệu chứng sớm nhất báo hiệu bệnh tật nhưng cũng còn là triệu chứng tồn lưu trong và sau quá trình bệnh tật. Triệu chứng đau gồm hai yếu tố cấu thành chủ yếu là cơ thể (thần kinh) và tâm lý (cảm xúc).

Hiệp hội quốc tế nghiên cứu đau (ISAP, 1979) đã định nghĩa: “đau là một trải nghiệm cảm giác và cảm xúc khó chịu kết hợp với một tổn thương của mô hiện tại hoặc sẽ xảy ra, hoặc được mô tả bằng các ngôn từ về tổn thương đó”.

Về mặt sinh lý thần kinh, sự dẫn truyền cảm giác ở cơ thể từ ngoại vi (da, cơ, nội tạng) về trung ương (tủy sống, não bộ) liên quan mật thiết đến vai trò của các sợi dẫn truyền thần kinh có hoặc không có myelin bao quanh. Tùy theo đường kính của sợi thần kinh với bao myelin nhỏ hoặc lớn, tốc độ dẫn truyền có thể từ mức chậm (0,5 - 2 m/giây) hoặc trung bình (5 - 30 m/giây) đến mức nhanh (35 - 75 m/giây).

Theo sinh lý bệnh, có thể phân biệt ba hình thái lâm sàng:

Đau tiếp nhận kích thích nguy hại (nociceptive pain): Đau xảy ra do chấn thương vào các mô ở cơ thể (da, cơ xương, nội tạng) ví dụ: Viêm, gãy xương ở chi, viêm xương khớp, sau phẫu thuật nội tạng.

Đau xuất xứ thần kinh (neuropathic pain): Đau khởi phát hoặc bị gây ra do tổn thương tiên phát hoặc do rối loạn chức năng hệ thần

kinh ngoại vi hay trung ương. Ở ngoại vi, ví dụ đau sau nhiễm virus Herpes, đau dây thần kinh mặt, do đái tháo đường, sau chấn thương thần kinh, sau phẫu thuật thần kinh; ở trung ương, ví dụ đau sau tai biến mạch não.

Đau hỗn hợp (mixed pain): Đau tập hợp các thành tố xuất xứ thần kinh và kích thích nguy hại, ví dụ: Đau rễ thần kinh thắt lưng, đau rễ thần kinh cổ, ung thư, hội chứng ống cổ tay.

Thăm khám chẩn đoán đau

Khi tiếp cận người bệnh, người thầy thuốc cần hỏi về tiền sử bệnh tật, sự phơi nhiễm nếu có với độc tố, quá trình sử dụng các phương thức chống đau và cả những rối loạn tâm lý, khí sắc nếu có. Cần khai thác về vị trí, phân bố và loại hình của đau, thời gian xuất hiện và ảnh hưởng của đau tới sinh hoạt hàng ngày của người bệnh.

Việc thăm khám lâm sàng bao gồm: Khám toàn thể, khám thần kinh, khám tâm trí, khám chuyên khoa liên quan, thăm dò chức năng và xét nghiệm cận lâm sàng.

Trên lâm sàng, có thể phân biệt hai hình thái diễn biến cấp tính và mạn tính:

Đau cấp tính xảy ra từ vài giờ, vài ngày đến dưới một tháng, thường do có tổn thương ở mô và khi được điều trị khỏi người bệnh sẽ hết đau. Đây là loại “đau triệu chứng”.

Đau mạn tính có thể kéo dài từ ba đến sáu tháng hoặc lâu hơn nữa. Nói chung người bệnh thường cảm thấy đau lâu hơn thời gian dự kiến khỏi bệnh. Có thể coi đây là “bệnh đau”.

Để phát hiện và xác định đau ở người bệnh, cần chú ý tới các biểu hiện sau:

Các dấu hiệu và triệu chứng âm tính: Người bệnh có thể thấy tê bì và giảm cảm giác; mất hoặc kém chất lượng cảm giác đối với các kích thích (như sờ, đau, nóng, lạnh, rung, ấn ép, kim châm).

Các dấu hiệu và triệu chứng dương tính như:

Loạn cảm (dysesthesia) là cảm giác bất thường khó chịu (như bị đâm, bị bắn, bồng, rát...);

Dị cảm (paresthesia) là cảm giác bất thường nhung không gây khó chịu (như bị châm lăn tăn, như vướng màng nhện...);

Đau tự phát (spontaneous pain) như bị điện giật cách kỵ, nhói buốt như bị đâm hay bị chọc mạnh vào người, hoặc bong rát kéo dài...

Đau khi khêu gợi kích thích (stimulus-evoked pain) có ba dạng là:

Nghịch cảm đau (allodynia): đau do kích thích không gây đau;

Tăng cảm đau (hyperalgesia): Đau quá mức đối với kích thích gây đau;

Cường cảm đau (hyperpathia): Đáp ứng đau bùng phát nhung cao độ với kích thích đau nhắc lại nhiều lần.

Hiện nay để lượng giá đau, ngoài thăm khám lâm sàng còn có thể sử dụng một số công cụ giúp chẩn đoán như: Thang nhìn so mức đau tương ứng (Pain Visual Analog Scale/VAS), Phân tích ngôn từ mô tả đau của người bệnh, Bộ câu hỏi McGill (McGill Pain Questionnaire), Thang lượng giá dấu hiệu và triệu chứng đau của Leeds (LANNS scale) và Bộ 4 câu hỏi về đau xuất xứ thần kinh (DN 4 Pain Questionnaire).

Điều trị bằng thuốc giảm đau

Làm cho người bệnh giảm bớt đau là một nguyên tắc rất quan trọng trong điều trị vì một mặt cảm giác đau ảnh hưởng lớn đến cơ thể, tâm lý và khí sắc của người bệnh; mặt khác nếu đau cấp tính không được xử trí đúng và kịp thời có thể dẫn tới đau mạn tính càng khó chữa trị.

Theo sinh lý bệnh, đau và viêm có quan hệ mật thiết với nhau. Viêm là biểu hiện phản ứng của hệ thần kinh, là một quá trình sung huyết, giãn mạch, phù nề. Viêm là một hiện tượng khách quan sẽ gây đau là một hiện tượng chủ quan. Do đó điều trị viêm sẽ làm giảm đau và ngược lại, điều trị đau sẽ góp phần giải quyết viêm.

Về mặt được lý, tùy theo thành phần cấu tạo, các thuốc giảm đau ít nhiều có tính chất hạ nhiệt, giảm đau, chống viêm và an thần. Nói

chung, các thuốc giảm đau và chống viêm là những thuốc giảm đau rất mạnh đồng thời có tác dụng gây tê, gây mê, gây ngủ. Tác dụng thứ phát là ức chế hoạt động thần kinh thực vật làm cho nhịp tim, nhịp thở, quá trình tiêu hóa bị trì trệ, hơn nữa nếu dùng lâu dài sinh nghiệm và có thể gây loạn thần.

Thuốc giảm đau không thuộc dạng opi

Đây là những thuốc có tác dụng giảm đau đơn thuần hoặc kết hợp với tác dụng hạ nhiệt hay chống viêm, hoặc có khi kết hợp đồng thời cả ba tác dụng đó. Tuy những thuốc giảm đau - hạ nhiệt - chống viêm là những thuốc thông thường nhưng đều có thể gây rối loạn về máu (ví dụ gây chảy máu dạ dày), rối loạn về thận, ức chế hệ thần kinh làm cho cơ thể mệt mỏi. Có một số họ khác nhau nhưng đáng chú ý nhất là acid salicylic và các dẫn xuất của paracetamol (ví dụ paracetamol).

Aspirin (acid acetylsalicylic)

Aspirin được chỉ định đối với nhức đầu, đau cơ xương nhất thời, đau khi hành kinh và sốt. Hiện nay còn được dùng để chống kết tập tiểu cầu (giảm đông máu, chống tắc mạch).

Aspirin thường gây kích ứng dạ dày nên được khuyến cáo dùng thuốc sau khi ăn. Có những chế phẩm dạng bao tan trong ruột nhưng tác động thường chậm hơn.

Cần chú ý là aspirin tương tác với nhiều loại thuốc khác, đặc biệt là warfarin.

Paracetamol

Paracetamol là dẫn xuất của para - aminophenol, có tác dụng tương tự như aspirin nhưng không có tác dụng chống viêm, mặt khác ít gây kích ứng dạ dày. Tuy nhiên dùng quá liều có thể gây tổn thương gan, đôi khi chỉ biểu hiện sau từ 4 đến 6 ngày.

Thuốc giảm đau dạng opi

Đây là các dẫn xuất từ opi hoặc các chất bán tổng hợp loại opi. Phần lớn các chất này được sử dụng làm thuốc giảm đau và morphin được coi là chuẩn để so sánh đối chiếu với các thuốc giảm đau dạng opi khác.

Các thuốc dạng opi thường được dùng điều trị các chứng đau từ mức vừa đến mức nặng, đặc biệt đau do nguồn gốc nội tạng hoặc do chấn thương.

Morphin là thuốc giảm đau mạnh nhất có thể dùng trong đau cấp tính và đau mạn tính (kể cả đau do ung thư) cũng như hay được dùng tiền mê và trong chấn thương.

Fentanyl và các chất đồng dạng chủ yếu được dùng gây tê, gây mê trong quá trình phẫu thuật.

Methadon có tác dụng yếu hơn morphin nhưng có thể dùng từng đợt lâu dài; mặt khác có thể thay thế morphin ở người bệnh dễ bị kích thích đối với morphin.

Pentazocin khi tiêm thường mạnh hơn dihydrocodein hoặc codein nhưng có thể gây ảo giác và rối loạn tư duy. Thuốc này không được khuyến cáo và đặc biệt cần tránh dùng cho người bệnh sau nhồi máu cơ tim.

Pethidin có thể gây giảm đau thời gian ngắn và ít gây táo bón hơn morphin. Thuốc này thường được sử dụng để giảm đau khi chuyển dạ, tiền mê, chấn thương.

Tramadol cũng có tác dụng giảm đau nhưng ít tác dụng thứ phát hơn các thuốc dạng opi khác nên hay được dùng trong đau do ung thư hoặc đau sau phẫu thuật.

Codein thường được dùng điều trị khi đau không nặng lắm và hay được kết hợp với các thuốc giảm đau không thuộc dạng opi như aspirin, paracetamol hoặc các chất chống viêm không steroid khác. Một số dẫn xuất khác như dextromethorphan hoặc pholcodin được dùng làm thuốc ho; còn diphenoxylate và loperamide được dùng điều trị tiêu chảy.

Điều đáng chú ý trước tiên là “cần cảnh giác đối với biến chứng

suy hô hấp” rất hay xảy ra khi sử dụng morphin và nhóm thuốc dạng opi tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp, có thể gây tử vong. Do đó cần cân nhắc tiền lượng đối với thể trọng cũng như tình trạng bệnh tật của người bệnh. Mặt khác sử dụng nhiều lần hoặc dài ngày các thuốc giảm đau dạng opi có thể gây nghiện. Nói chung cần thận trọng đối với các trường hợp hen, suy chức năng hô hấp, choáng, hạ huyết áp, nhược cơ, phì đại tuyến tiền liệt, bệnh đường ruột và đường mật, động kinh. Cần giám liều thuốc ở người bệnh cao tuổi, suy giáp và suy thượng thận.

Thuốc chống viêm

Trong thực hành lâm sàng, các thuốc này gồm hai loại:

Thuốc chống viêm loại steroid

Đây là các corticoid với rất nhiều thuốc khác nhau như hydrocortison, hydrocortancyl, triamcinolon, betamethason, prednison, methylprednisolon, triamcinolon, depersolon, dexamethason.

Thuốc chống viêm không steroid (NSAID)

Đây là một nhóm các acid hữu cơ có tích chất giảm đau, chống viêm và hạ nhiệt. Các thuốc chống viêm không steroid là những chất ức chế enzym cyclo-oxygenase có khả năng ức chế trực tiếp quá trình sinh tổng hợp của các prostaglandin và thromboxan từ acid arachidonic. Enzym cyclo-oxygenase (COX) có hai dạng: COX-1 và COX-2. Nếu ức chế COX-2 có thể liên quan đến các đặc tính giảm đau, chống viêm và hạ nhiệt của các thuốc chống viêm không steroid; còn nếu ức chế COX-1 có thể gây độc, nhất là đối với ống tiêu hóa. Phần lớn các thuốc chống viêm không steroid dùng trong lâm sàng đều ức chế cả hai loại COX-1 và COX-2.

Các thuốc chống viêm không steroid thường được dùng trong các bệnh có biểu hiện viêm, đặc biệt là các bệnh khớp. Cơ chế bệnh sinh của quá trình viêm trong các bệnh khớp rất phức tạp với sự tham gia của nhiều yếu tố như thể dịch, tế bào, các chất trung gian hóa học, v.v... nhưng có hai yếu tố quan trọng nhất là:

Các enzym tiêu thể do các tiêu thể của thực bào giải phóng ra, là những yếu tố gây phản ứng viêm rất mạnh;

Các prostaglandin được tạo nên do sự chuyển hóa của các phospholipid màng tế bào, là sản phẩm tổng hợp của các tế bào viêm. Các prostaglandin có khả năng gây viêm cấp tính và mạn tính. Do đó hầu hết các thuốc chống viêm đều có hai tác dụng:

Làm bền vững màng tiêu thể không cho giải phóng ra các enzym tiêu thể;

Ức chế quá trình tổng hợp prostaglandin từ các phospholipid màng. Ngoài ra một số thuốc còn có khả năng ức chế sự di chuyển của bạch cầu đa nhân, ngăn cản quá trình kết hợp kháng nguyên và kháng thể.

Các thuốc chống viêm không steroid được dùng để làm giảm đau mức nhẹ và mức vừa, khi sốt nhẹ, trong các bệnh lý viêm cấp tính và mạn tính như viêm xương khớp, viêm khớp dạng thấp, viêm khớp thiếu niên tự phát, viêm cột sống dính khớp. Ngoài ra các trường hợp viêm gan, viêm bao hoạt dịch, viêm khớp do rối loạn chuyển hóa (bệnh gút), bệnh thấp ngoài khớp cũng được dùng có hiệu quả. Các thuốc này còn có thể điều trị viêm và đau sau chấn thương hoặc sau phẫu thuật, làm giảm đau bụng khi hành kinh, viêm phần phụ, hỗ trợ trong nhiễm khuẩn tai - mũi - họng và răng - hàm - mặt cấp tính.

Có thể xếp loại các thuốc chống viêm không steroid theo các gốc hóa học như:

Nhóm pyrazol: Ví dụ Phenylbutazon, oxyphenyl butazon...

Vì có thể gây ra nhiều tai biến nên hiện nay các thuốc này được chỉ định rất hạn chế.

Nhóm indol: Ví dụ: indomethacin.

Các thuốc này được dùng rộng rãi vì ít gây tác dụng không mong muốn nhưng có tác dụng chống viêm khá mạnh nên thường được chỉ định cho các bệnh khớp có viêm và đau.

Nhóm anthranilic: Ví dụ: acid niflumic.

Nhóm phenylpropionic: Ví dụ: ibuprofen, ketoprofen, acid tiaprofenic.

Các loại khác: Ví dụ: Diclofenac, piroxicam, tenoxicam...

Ở đây có thể xếp vào cả thuốc aspirin.

Hiện nay celecoxib là một thuốc chống viêm không steroid được sử dụng khá rộng rãi tại nhiều nước trên thế giới vì ít gây tác dụng không mong muốn.

Nguyên tắc chung khi sử dụng thuốc chống viêm

Dùng thuốc chống viêm nên thận trọng khi người bệnh có tiền sử đau vùng thượng vị, dị ứng, viêm thận, suy gan ở người già yếu và phụ nữ mang thai.

Khi dùng liều cao (liều tấn công) chỉ nên kéo dài từ 5 đến 7 ngày và nên dùng dạng thuốc tiêm. Ngoài đường tiêm và uống có thể dùng dạng thuốc đặt hậu môn hoặc thuốc bôi ngoài da ít gây các tai biến.

Những tác dụng không mong muốn hay gặp là:

Dạ dày: Đầy bụng khó tiêu, cơn đau dạ dày, chảy máu tiêu hóa, thủng dạ dày.

Thận: Viêm thận, phù, đái ra máu, suy thận.

Phản ứng ngoài da và dị ứng: Mẩn ngứa, viêm da nhiễm độc, hen phế quản.

Máu: Giảm bạch cầu, chảy máu, suy tủy.

Gan: Một vài loại thuốc có thể gây viêm gan và suy gan.

Nói chung không nên phối hợp nhiều loại thuốc chống viêm đồng thời vì có thể tăng thêm nguy cơ xảy ra tai biến.

Thuốc giảm đau giúp dinh dưỡng

Người ta đã biết từ lâu tác dụng chống đau của các vitamin nhóm B đặc biệt là:

Vitamin B₁ (thiamin).

Vitamin B₆ (pyridoxin).

Vitamin B₁₂ (cyanocobalamin, hydroxocobalamin) và coenzym của vitamin B₁₂ là cobamavid, deoxyadenosincobalamin, methylcobalamin.

Các vitamin nhóm B có thể dùng riêng hoặc phối hợp với nhau.

Một số thuốc khác có tác dụng hỗ trợ giảm đau

Ngoài các thuốc nói trên, trong một số trường hợp đặc biệt một số thuốc khác cũng có khả năng giải quyết triệu chứng đau như:

Thuốc an thần kinh, thuốc chống trầm cảm: Chống đau trong ung thư.

Thuốc chống co cứng cơ: Chống đau do co thắt các cơ vân;

Thuốc động kinh: Một số thuốc có thể dùng điều trị các chứng đau dây thần kinh (neuralgia).

Amitriptylin

Đây là một thuốc chống trầm cảm ba vòng. Ngoài tác dụng chủ yếu điều trị trầm cảm, thuốc còn có thể được sử dụng trong bệnh dây thần kinh do đái tháo đường, đau sau nhiễm virus Herpes, đau gáy, đau lưng, đau trong chi ma, đau xơ cơ, đau trong viêm khớp và dự phòng đau nửa đầu.

Tác dụng thứ phát cần chú ý là hạ huyết áp tư thế, nhịp tim nhanh, tăng nhãn áp, liệt ruột và sốt cao.

Carbamazepin

Ngoài tác dụng kháng động kinh, thuốc còn có tác dụng trong điều trị đau dây tam thoả, đau dây thiết - hàn, đau xuất xứ thần kinh.

Các tác dụng thứ phát đáng chú ý là: Giảm bạch cầu, tăng men gan, hội chứng Stevens-Johnson, giảm chức năng giáp, hạ natri - huyết.

Oxcarbazepine

Thuốc được dùng chủ yếu điều trị động kinh nhưng có thể sử dụng làm giảm đau đối với đau dây tam thoả và đau xuất xứ thần kinh.

Các tác dụng thứ phát cũng giống như đối với carbamazepin.

Phenytoin

Thuốc có thể được sử dụng điều trị đau dây thần kinh tam thoả, đau dây thần kinh thiết - hàn, đau xuất xứ thần kinh và dự phòng đau nửa đầu.

Cần cảnh giác đối với các tác dụng thứ phát như: Hạ huyết áp, rối loạn dẫn truyền tim, rối loạn máu, viêm gan nhiễm độc và dị ứng. Dùng thuốc lâu dài với liều cao có thể gây teo tiêu não.

Gabapentin

Thuốc được dùng điều trị đau thần kinh sau nhiễm virus *Herpes*, đau thần kinh mặt, đau xuất xứ thần kinh, đau xơ cơ và cả dự phòng đau nửa đầu.

Các tác dụng thứ phát bao gồm: Buồn ngủ, chóng mặt, mệt nhọc, loạn choạng, lờm giọng, khô miệng, táo bón, nhìn mờ, phù ngoại vi.

Pregabalin

Thuốc được dùng trong đau xuất xứ thần kinh kết hợp với bệnh dây thần kinh do đái tháo đường hoặc sau nhiễm virut *Herpes*, đau xơ cơ, đau thần kinh mặt và dự phòng đau nửa đầu.

Cần chú ý tới các tác dụng thứ phát như giảm tiêu cầu, tăng men gan, rối loạn tiêu hóa.

Baclofen

Thuốc có tác dụng chủ yếu làm giãn cơ xương nên thường được chỉ định trong các trường hợp co cứng cơ gây đau như trong bệnh lý tủy sống. Ngoài ra có thể dùng trong đau dây thần kinh tam thoả, đau xuất xứ thần kinh và cả dự phòng đau nửa đầu.

Dihydroergotamin, methysergid, sumatriptan, zolmitriptan là những thuốc chủ yếu thường được dùng phòng và điều trị đau nửa đầu.

Lựa chọn thuốc giảm đau ở người lớn

Paracetamol và các thuốc chống viêm không steroid là các thuốc thường được lựa chọn đầu tiên để điều trị các chứng đau từ mức nhẹ tới mức nặng nhằm tăng cường tác dụng của các chất dạng opio. Các thuốc này thích hợp cho người bệnh bị đau cấp tính hoặc mạn tính. Sử dụng các thuốc giảm đau không opio không đáng ngại về tình trạng bị lệ thuộc tâm lý hoặc nhòn thuốc, nhưng khi tăng liều, hiệu quả của thuốc cũng không tăng thêm.

Aspirin và các thuốc chống viêm không steroid không chọn lọc thường ức chế chức năng tiêu cầu, ảnh hưởng tới đường tiêu hóa và có thể gây các phản ứng mẫn cảm kể cả hen. Các chất ức chế chọn lọc COX-2 tuy ít gây nguy cơ đối với đường tiêu hóa nhưng thường được dùng hạn chế vì e ngại các tác dụng phụ nặng về tim - mạch. Paracetamol không có tác dụng phụ về huyết học hoặc tiêu hóa nhưng liều cao có thể gây nhiễm độc gan nặng dẫn tới tử vong. Paracetamol kết hợp với một thuốc chống viêm không steroid làm tăng cường giảm đau.

Codein thường được lựa chọn để điều trị các chứng đau từ mức vừa tới mức nặng; cũng có thể dùng dihydrocodein và tramadol. Trong đau cấp tính, phối hợp codein với paracetamol dù liều có thể làm tăng giảm đau hơn so với dùng paracetamol đơn thuần; nhưng khi dùng nhắc lại sẽ gây tăng tỷ lệ tác dụng phụ. Nếu phối hợp dextropropoxyphen với paracetamol hoặc aspirin cũng không đạt hiệu quả hơn so với aspisin hoặc paracetamol đơn thuần.

Morphin chủ yếu được dùng điều trị đau cấp tính không do bệnh ác tính và đau do ung thư. Sử dụng morphin trong các chứng đau mạn tính không do ung thư còn đang gây tranh luận vì sợ gây nghiện và suy hô hấp. Các thuốc dạng opio có tác dụng ở một số trường hợp đau xuất xứ thần kinh.

Đôi khi có thể sử dụng các thuốc dạng opio khác như methadon hoặc oxycodon có tác dụng dài hơn morphin nhưng cần chú ý là không được cho dùng quá hai lần mỗi ngày khi điều trị dài ngày vì có nguy cơ ức chế dần hệ TKTW và quá liều. Alfentanil và fentanyl có tác dụng nhanh nhưng pethidin không được khuyến cáo. Diamorphin hoặc hydromorphone có thể được ưu dùng hơn

morphin vì thuốc hoà tan hơn và có thể cho với một lượng nhỏ hơn. Tramadol có thể gây ảnh hưởng ít hơn tới chức năng hô hấp và tiêu hóa so với cùng liều các thuốc dạng opioid khác cũng có tác dụng đối với đau xuất xứ thần kinh.

Các tác dụng không mong muốn của các thuốc dạng opioid bao gồm an thần, buồn nôn, nôn, táo bón và nguy hiểm nhất là ức chế hô hấp. Các tác dụng đó nói chung thường được người bệnh dung nạp còn táo bón có thể ngừa được bằng thuốc nhuận tràng.

Một số thuốc khác có thể sử dụng đơn thuần hoặc hỗ trợ trong xử trí đau. Các chất chống trầm cảm ba vòng như amitriptylin liều thấp có thể dùng trong các chứng đau mạn tính khó chữa trị như đau do bong, đau thần kinh sau zona, bệnh thần kinh do đái tháo đường, đau dây tam thoa.

Các thuốc chống động kinh (như carbamazepin, gabapentin và pregabalin) có tác dụng giảm đau xuất xứ thần kinh.

Các benzodiazepin và các thuốc giãn cơ khác như baclofen hoặc dantrolen có thể làm giảm đau do co thắt cơ.

Thuốc điều biến xương như calcitonin và biphosphonat có thể dùng trong đau ung thư do di căn xương. Biphosphonat lúc đầu có khi gây tăng đau xương thoáng qua.

Các corticoid có thể cải thiện đau xuất xứ thần kinh và cũng có thể làm giảm nhức đầu do tăng áp lực trong sọ và đau do di căn xương. Một số thuốc gây mê hít được dùng với liều thấp hơn liều gây mê để điều trị đau cấp tính. Đặc biệt oxyd nitơ cho cùng với oxy để làm giảm đau trong thủ thuật sản khoa, nha khoa và một số thủ thuật khác và cả trong xử trí cấp cứu.

Lựa chọn thuốc giảm đau ở trẻ em

Các thuốc giảm đau không opioid được dùng cho trẻ nhỏ và trẻ em đơn thuần để điều trị chứng đau nhẹ hoặc bổ trợ cho một thuốc giảm đau dạng opioid trong trường hợp đau nặng. Paracetamol tuy không có tác dụng chống viêm nhưng thường được sử dụng. Các thuốc chống viêm không steroid như ibuprofen dùng điều trị chứng đau nhẹ, đặc biệt khi có viêm hoặc chấn thương. Thường hạn chế dùng aspirin vì e ngại hội chứng Reye.

Các thuốc dạng opioid vẫn là thuốc chủ yếu để điều trị chứng đau ở trẻ em từ mức trung bình tới mức nặng và morphin vẫn là thuốc chuẩn để các thuốc khác so sánh. Morphin được tiêm tĩnh mạch để giảm đau nhanh (như sau bong, gãy xương hoặc các chấn thương khác) và được chỉnh liều để đạt được liều giảm đau thích hợp. Nếu không tiêm được tĩnh mạch, có thể cho uống morphin nhưng tác dụng thường chậm hơn và không dự đoán được. Một số trường hợp được dùng diamorphin cho vào mũi để thay cho tiêm tĩnh mạch morphin. Tiêm truyền tĩnh mạch liên tục morphin có hoặc không có liều nạp ban đầu được áp dụng để điều trị đau sau phẫu thuật nhưng cần phải điều chỉnh tốc độ tiêm truyền để đạt được sự cân bằng giữa giảm đau và suy hô hấp (cần chú ý đặc biệt tới trẻ sơ sinh). Morphin tiêm dưới da cũng đã được dùng chủ yếu để giảm đau trong giai đoạn cuối của ung thư ở trẻ em. Thuốc có thể tiêm bắp nhưng rất đau và do đó có thể chỉ để dùng thời gian ngắn. Fentanyl cũng được sử dụng để giảm đau thời gian ngắn trong các thủ thuật ngoại khoa. Hỗn hợp oxyd nitơ và oxy để hít có thể sử dụng để giảm đau sơ bộ và ngắn trong các thủ thuật gây đau.

Thuốc gây tê đặc biệt phù hợp để xử trí đau cấp tính trong chăm sóc ban ngày. Còn ketamin được dùng trong các thủ thuật gây đau thời gian ngắn như khi nắn xương gãy và chinh trị rách mặt ở trẻ em.

Kết luận

Đau không chỉ là một triệu chứng mà còn là một bệnh lý rất phổ biến trong lâm sàng ở mọi chuyên khoa y học. Trong thực hành, người thầy thuốc điều trị cần phải vận dụng mọi phương pháp lâm sàng và cận lâm sàng để xác định bệnh cảnh thực tế và nguyên

nhân gây đau ở người bệnh.

Trong chiến lược sử dụng thuốc để điều trị đau cho người bệnh, Tổ chức Y tế thế giới đã khuyến cáo cách ứng dụng mô hình ba bậc thang từ thấp lên cao là:

Bậc 1: Các thuốc giảm đau thông thường, ví dụ paracetamol;

Bậc 2: Các thuốc giảm đau kết hợp với dẫn xuất từ opioid, ví dụ paracetamol kết hợp với codein;

Bậc 3: Các thuốc giảm đau mạnh.

Sử dụng thuốc là một biện pháp chủ yếu trong điều trị đau. Tuy nhiên trong thực hành lâm sàng còn có nhiều phương pháp quan trọng khác như liệu pháp vật lý (bao gồm cả xoa bóp, sử dụng nhiệt và lạnh), các kỹ thuật kích thích thần kinh (như châm cứu, kích thích tùy sống, kích thích điện qua da) và cả phẫu thuật thần kinh. Ngoài ra, đối với mọi người bệnh được điều trị đau, một hỗ trợ vô cùng quan trọng không thể thiếu được là liệu pháp tâm lý.

SỬ DỤNG HỢP LÝ CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ BỆNH HEN PHẾ QUẢN

Đặc điểm cơ bản của bệnh hen phế quản

Hen phế quản (HPQ) là hội chứng viêm mạn tính đường hô hấp, có sự tham gia của nhiều loại tế bào gây viêm cùng với các kích thích khác làm tăng phản ứng phế quản, gây nên tình trạng co thắt, phù nề, tăng xuất tiết phế quản, làm tắc nghẽn phế quản. Biểu hiện lâm sàng của HPQ là con khó thở khò khè, chủ yếu là khó thở ra; những biểu hiện này có thể hồi phục tự nhiên hoặc do dùng thuốc.

Cơ chế bệnh sinh của hen phế quản

Cơ chế bệnh sinh của HPQ rất phức tạp do sự tác động của nhiều yếu tố khác nhau trong đó có sự tham gia của các dị nguyên, các tế bào gây viêm, cơ địa atopy, rối loạn hệ thần kinh tự động, nhiễm khuẩn hoặc virus, ô nhiễm môi trường, thay đổi thời tiết v.v... Các yếu tố này tác động dẫn đến tình trạng viêm, co thắt phế quản và gia tăng phản ứng phế quản. Đây là ba quá trình trong cơ chế bệnh sinh HPQ, trong đó viêm đóng vai trò cơ bản.

Cơ chế đáp ứng miễn dịch trong HPQ thuộc loại hình dị ứng typ I theo phân loại của Gell - Coombs, còn có tên gọi là loại hình phản vệ, reagin, có nhiều thành phần tham gia.

Trước hết, phải kể đến các dị nguyên (DN), thành phần quan trọng tham gia cơ chế này. Các DN gồm nhiều thể loại khác nhau như các loại bụi, trong đó bụi nhà là nguyên nhân chính, rồi đến phấn hoa, lông vũ, thức ăn, hóa chất, các vi khuẩn, virus, nấm mốc.

Tiếp theo là vai trò của kháng thể IgE (KT IgE), các tế bào gây viêm. Sự kết hợp DN - KT IgE xảy ra trên dường bào (mastocyt), bạch cầu ái kiềm (basophil) v.v... sẽ xảy ra phản ứng dị ứng, tóm tắt như sau: Khi DN xâm nhập vào cơ thể, DN bị các tế bào trình diện kháng nguyên tiếp nhận, các tế bào này truyền đặc điểm cấu trúc của DN đến tế bào Th₂. Th₂ dưới tác động của interleukin 4 và 13 làm tế bào lympho B biệt hóa thành plasmocyte. Tế bào này tổng hợp KT IgE. Các KT IgE gắn trên màng dường bào nhờ các receptor đặc hiệu. Khi DN lần thứ hai vào cơ thể, DN sẽ kết hợp với KT IgE đã gắn sẵn trên màng dường bào, sự kết hợp này làm dường bào vỡ các hạt dự trữ (degranulation) giải phóng hàng loạt các chất trung gian hóa học như histamin, serotonin, bradykinin v.v... gây viêm niêm mạc phế quản, tăng xuất tiết, phù nề và co thắt phế quản, làm xuất hiện triệu chứng hen.

Quá trình viêm trong hen phế quản

Các tế bào gây viêm trong HPQ bao gồm đại thực bào, bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu ái kiềm, bạch cầu ái toan, dường bào, tế bào lympho T và B. Các tế bào này tiết ra các chất trung

gian hóa học gây viêm như histamin, serotonin, brandykinin, các prostaglandin (PG) như PGD₂, PGF₂, PGE₂... các leucotrien (LT) như LTC₄, LTD₄, LTE₄, kinin, yếu tố hoạt hóa tiểu cầu PAF (Platelet Activating Factor).

Nhiều cytokin gây viêm được giải phóng từ thromboxan A, đại thực bào, tế bào B như Interleukin (IL): IL₄, IL₅, IL₆ yếu tố kích thích dòng đại thực bào hạt GMCSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor) gây viêm dữ dội làm co thắt, phù nề, sung huyết phế quản.

Các bạch cầu ái toan tiết ra một số chất trung gian MBP, ECF làm tróc biểu mô phế quản, giải phóng các neuropeptid gây viêm như chất P, VIP...

Vai trò của phân tử kết kính được phát hiện gần đây bao gồm ICAM-1 và VCAM-1 (Intercell Cell Adhesion Molecule và Vascular Cell Adhesion Molecule) có mối quan hệ gắn bó trong quá trình viêm dị ứng.

Các tế bào gây viêm nêu trên có vai trò khác nhau, chẳng hạn bạch cầu ái toan tăng phù hợp với mức độ nặng của hen, bạch cầu này phóng thích ra nhiều chất trung gian hóa học. Các đại thực bào xuất hiện nhiều trong lớp niêm mạc và tham gia vào phản ứng viêm do tiết ra các cytokin, các dưỡng bào có nhiều trong niêm mạc phế quản và là tế bào khởi phát phản ứng dị ứng tức thì khi tiếp xúc với DN... Do tác động của các tế bào viêm, các chất trung gian hóa học gây viêm, với sự tham gia của các cytokin, dẫn đến quá trình viêm phế quản, ngoài ra còn dẫn đến tình trạng co thắt phế quản, tăng tiết dịch và phù nề niêm mạc phế quản.

Quá trình co thắt phế quản

Co thắt phế quản là hậu quả của quá trình viêm và sự tác động của hệ thần kinh, ngoài ra tình trạng ion calci xâm nhập tế bào, các tế bào dưỡng bào vỡ hạt dự trữ giải phóng hàng loạt các chất trung gian hóa học cũng gây viêm và co thắt phế quản.

Ngoài tác động của các chất trung gian hóa học gây viêm, người ta còn nhận thấy vai trò của các hệ thần kinh tự động (autonomic), đó là:

Hệ tiết cholin: Tiết acetylcholin làm giãn mạch, tăng tiết dịch và co thắt phế quản.

Hệ giao cảm (adrenergic): Gây co mạch, co phế quản.

Trong các chất trung gian hóa học gây viêm, vai trò của các leucotrien rất được chú ý, đây là sản phẩm chuyển hóa của acid arachidonic thông qua sự xúc tác của 5 - lipoxygenase hình thành hai typ leucotrien: Studio Peptid và LTB₄ có tác dụng co phế quản rất mạnh. Prostagladin, đặc biệt PGD₂, yếu tố hoạt hóa tiểu cầu (PAF) do dưỡng bào tiết ra thúc đẩy sự giải phóng histamin từ bạch cầu ái kiềm làm co thắt phế quản, bản thân PAF là chất trung gian hóa học thứ phát cũng làm co phế quản.

Gia tăng tính phản ứng phế quản

Tăng phản ứng phế quản với các yếu tố kích thích là đặc điểm quan trọng trong cơ chế bệnh sinh HPQ. Trong nhiều công trình nghiên cứu, các tác giả cho thấy mức độ tăng phản ứng phế quản phù hợp với mức độ viêm phế quản. Ngoài ra, sự gia tăng tính phản ứng phế quản còn có sự tham gia của các yếu tố môi trường, cơ trơn phế quản, thần kinh. Cơ trơn phế quản của người bệnh hen có phản ứng quá mức khi cho người bệnh hít các dược chất có tác dụng co thắt phế quản; phế quản đáp ứng co thắt một cách bất thường. Đây cũng là phản ứng quá mức của phế quản trước các tác nhân kích thích từ bên ngoài như dị nguyên, khói bụi các loại, không khí lạnh, gắng sức, các yếu tố vật lý, hóa học... Tình trạng này có thể do ở người HPQ có sự mất cân bằng hoạt động giữa hệ adrenergic và cholinergic, sự phản ứng bất thường của cơ trơn phế quản, sự gia tăng quá trình viêm phế quản, sự tăng nhạy cảm với dị nguyên. Tóm lại, từ ba quá trình viêm, co thắt phế quản, gia tăng tính phản

ứng phế quản dần dần làm thay đổi tổ chức giải phẫu bệnh của phế quản do phù nề niêm mạc phế quản, phân hủy biểu mô phế quản và làm dày thêm màng cơ bản, phì đại cơ trơn phế quản, thâm nhiễm tế bào viêm.

Ngoài ra, hậu quả của ba quá trình trên còn làm tăng số lượng tế bào tiết nhày, phì đại các tuyến dưới niêm mạc, giãn mạch và tạo nút nhày trong lòng phế quản.

Các thuốc điều trị hen phế quản

Để giải quyết tình trạng viêm đường thở, co thắt phế quản và tăng phản ứng phế quản, trong điều trị người ta phải dùng thuốc chống viêm, giãn phế quản và giảm phản ứng phế quản.

Các thuốc điều trị cắt cơn và kiểm soát triệu chứng

Thuốc kích thích beta₂, tác dụng nhanh SABA (Short Acting β₂ Agonist):

Các thuốc nhóm này tác động trên thụ thể beta₂ ở màng tế bào cơ trơn phế quản thông qua hoạt hóa enzym adenylcyclase làm tăng chuyên hóa ATP thành AMPc làm giãn cơ trơn. Ngoài ra thuốc cường beta₂ còn có tác dụng giãn mạch, ức chế phóng thích các chất hóa học trung gian, tăng hoạt động bộ lồng chuyển dẫn đến tác dụng tăng thai chất nhày, ngăn ngừa thoát mạch, tránh phù nề, ức chế co thắt phế quản do hệ thần kinh NANC (non-adrenergic non cholinergic) gây ra.

Thuốc nhóm SABA có tác dụng cắt cơn nhanh (3 - 5 phút) khi dùng theo đường khí dung, tiêm. Thời gian tác dụng kéo dài 3 - 6 giờ tùy loại thuốc. Đây là thuốc tốt nhất dùng trong cấp cứu cơn hen.

Các thuốc kích thích beta₂ nhanh: Salbutamol và terbutalin, gồm các dạng thuốc như: Salbutamol dạng viên, 2 mg, 4 mg; salbutamol 0,5 mg tiêm dưới da hoặc nhỏ giọt tĩnh mạch qua máy truyền dịch; salbutamol 5 mg: Dạng khí dung qua máy; salbutamol dạng xịt. Các dạng thuốc khác: Terbutalin 5 mg (viên), terbutalin 0,5 mg (tiêm), terbutalin 5 mg khí dung, terbutalin dạng xịt.

Tác dụng phụ có thể gặp: Nhịp tim nhanh, đau ngực, run cơ, hạ kali máu, đau đầu, mày đay.

Các thuốc kích thích beta₂, tác dụng chậm (LABA: Long Acting beta₂ Agonist) như formoterol, salmeterol dùng để kiểm soát triệu chứng.

Các thuốc nhóm LABA có tác dụng chậm (6 - 12 giờ) nên không dùng trong điều trị cắt cơn hen, thường dùng điều trị duy trì, kiểm soát hen vừa và nặng, ngăn chặn triệu chứng về đêm. Các thuốc này cần phối hợp với corticosteroid hít để làm tăng hiệu quả kiểm soát hen. Các thuốc nhóm LABA có tác dụng giãn phế quản và tăng khả năng chống viêm của corticosteroid khí dung, chỉ có tác dụng dự phòng hen.

Thuốc nhóm xanthin:

Được sử dụng từ lâu như theophyllin, aminophyllin. Các thuốc này có tác dụng giãn phế quản do ức chế enzym phosphodiesterase làm tăng AMPc trong tế bào. Theophyllin còn có tác dụng chống viêm, điều hòa miễn dịch, bảo vệ phế quản.

Do giới hạn an toàn giữa liều điều trị và liều độc của theophyllin khá hẹp, nồng độ theophyllin huyết tương cần thiết để có hiệu quả giãn phế quản tốt nhất là 10 - 20 mg/lít trong khi liều độc chỉ trên 20 mg/lít. Do tác dụng giãn phế quản của theophyllin không bằng các thuốc kích thích β₂, trong khi nguy cơ xuất hiện tác dụng không mong muốn cao nên thuốc này ít được lựa chọn đầu tiên trong điều trị cắt cơn hen. Các chế phẩm hay dùng là theophyllin dạng uống và dung dịch tiêm aminophyllin. Liều lượng như sau:

Theophyllin 100 mg: 4 viên/ngày, chia 2 lần.

Hiện nay có dạng viên giải phóng chậm theophyllin 100 mg, 200 mg, 300 mg, ngày uống 1 - 3 viên.

Aminophyllin 4,8%, ống 5 ml và 2,4%, ống 5 ml. Các thuốc này pha loãng tiêm tĩnh mạch hoặc truyền nhỏ giọt tĩnh mạch.

ADR: Làm tim đập nhanh, trống ngực, kích thích thần kinh gây mất ngủ, buồn nôn.

Thuốc kháng cholinergic

Acetylcholin được giải phóng từ thần kinh phó giao cảm gây co thắt phế quản do hoạt hóa các receptor muscarinic M₃ có trong cơ trơn phế quản. Các thuốc kháng cholinergic có tác dụng kháng acetylcholin nên gây giãn phế quản.

Các thuốc này thường dùng phối hợp với các thuốc kích thích β₂ do tác dụng giãn phế quản không mạnh - thuốc được sử dụng là ipratropium bromid và oxitropium dùng dưới dạng hít và khí dung. ADR hay gặp là khô miệng, chán ăn.

Thuốc chống viêm corticosteroid

Corticosteroid là thuốc điều trị rất hiệu quả cho người bệnh hen bởi chúng làm giảm phản ứng viêm bằng cách làm giảm prostaglandin, làm tăng nồng độ một số phospholipid màng gây ức chế tổng hợp prostaglandin, corticosteroid làm giảm tính thấm mao mạch do ức chế hoạt tính của kinin và nội độc tố vi khuẩn, làm giảm lượng histamin do bạch cầu ura bazơ tiết ra. Ngoài ra corticosteroid còn có tác dụng làm tăng đáp ứng của phế quản với các thuốc kích thích β₂ khởi phát tác dụng chậm 4 - 6 giờ. Có nhiều dạng bào chế corticosteroid khác nhau được sử dụng: Dạng thuốc viên, thuốc, tiêm, hít.

Thuốc tiêm: Tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch chậm: Methylprednisolon 40 mg, depersolon 30 mg, dùng để điều trị cấp cứu hen nặng, liều dùng 2 - 4 mg/kg cân nặng/ngày.

Thuốc viên: Prednisolon 5 mg, methylprednisolon 4 mg và 16 mg, liều dùng 1 mg/kg cân nặng/ngày, uống buổi sáng sau khi ăn và giảm liều từ từ.

Thuốc dạng hít: Corticosteroid dạng hít (inhaled corticosteroid-ICS) là thuốc hàng đầu trong điều trị dự phòng hen lâu dài.

Các dạng thuốc, hàm lượng:

Fluticasone propionate: 125 µg x 60 và 120 liều.

Fluticasone propionate: 0,5 µg/2 ml x 5 ống/hộp.

Budesonide: 100 µg/liều (bình xịt 200 liều).

Khí dung budesonide đơn liều 0,5 µg/ml: ống 1ml.

Bột hít qua miệng budesonide 100 µg/ml, 200 µg/ml, ống 200 liều.

Phun mù có định liều (metered dose inhale) budesonide 50 µg/ml, 200 µg/ml: Bình xịt 200 liều + đầu tra vào miệng.

Beclomethason dipropionate 50 µg/ml/liều, bình xịt 200 liều.

Corticosteroid dạng hít là thuốc điều trị viêm trong HPQ, chúng làm giảm triệu chứng hen, giảm đáp ứng phế quản, giảm nhu cầu phải sử dụng SABA.

ADR của các thuốc này có thể là nhiễm nấm *Candida* ở họng, khàn giọng, phì mạch, mày đay ...

Thuốc giảm phản ứng phế quản

Thường dùng thuốc kháng histamin tổng hợp. Các thuốc này có tác dụng kháng viêm, tác dụng giãn phế quản yếu, nên được sử dụng trong điều trị dự phòng hen. Thuốc làm giảm triệu chứng, cải thiện chức năng phổi, giảm sự xuất hiện các cơn hen cấp. Một số thuốc hay dùng trong điều trị:

Loratadin 10 mg x 1 viên, ngày uống 1 viên.

Cetirizine 10 mg x 1 viên, ngày uống 1 viên.

Fexofenadine 180 mg x 1 viên, ngày uống 1 viên.

Nhóm thuốc kháng leucotriene: Montelukast; zafirlukast (làm mất tác dụng của LTD₄).

Các thuốc điều trị dự phòng kiểm soát hen

Điều trị dự phòng kiểm soát hen có vai trò cực kỳ quan trọng nhằm cải thiện chất lượng sống do hạn chế đến mức thấp nhất các đợt hen cấp.

Các thuốc kích thích β₂ kéo dài LABA và corticosteroid đều có tác

dụng điều trị dự phòng kiểm soát hen, tuy nhiên khi dùng riêng rẽ, hiệu quả điều trị không cao. Khi phối hợp thuốc corticosteroid hít (ICS) với thuốc kích thích β₂ tác dụng dài dạng hít (LABA): Salmeterol hoặc formoterol thì đem lại sự kiểm soát hen tốt hơn bằng việc giảm các triệu chứng, cải thiện chức năng phổi và giảm hẳn những đợt kịch phát ở người bệnh hen nhẹ, trung bình, nặng. Hai thành phần này cùng có trong một ống hít với liều cố định salmeterol/fluticasone propionate và formoterol/budesonide đang được sử dụng ngày càng nhiều.

Sử dụng ống hít phối hợp hai loại thuốc trên dễ dàng và nhanh chóng kiểm soát triệu chứng và dễ dàng điều chỉnh liều. Ngoài ra còn làm giảm liều sử dụng corticosteroid đường toàn thân.

Các dạng thuốc:

Salmeterol/fluticasone propionate dạng xịt có các hàm lượng 25/50 µg, 25/125 µg, 25/250 µg, mỗi lần xịt 2 nhát, ngày xịt 2 lần sáng - tối.

Salmeterol/fluticasone propionate dạng hít có các hàm lượng 50/100 µg, 50/250 µg, 50/500 µg, mỗi lần 1 nhát hít, ngày hít 2 lần.

Các thuốc trên tùy mức hen nhẹ, vừa, nặng mà dùng liều thích hợp. Trẻ em thường dùng thuốc có hàm lượng 25/50 µg.

Formoterol/budesonide dạng hít (turbuhaler) có hàm lượng 160/4,5 µg, mỗi lần hít 1 nhát, ngày hai lần và thêm một nhát hít khi cần thiết để cắt cơn, vì formoterol trong thành phần thuốc có tác dụng khởi phát giãn phế quản nhanh (3 - 5 phút), điều này cho thấy thuốc có thể vừa dùng để ngừa cơn vừa để cắt cơn nên được gọi là phương pháp SMART (Single Inhaler for Maintenance And Relief Therapy).

ADR của thuốc là khàn giọng, nấm *Candida* miệng (sau khi dùng phải súc miệng bằng nước sạch), run tay, hồi hộp, có thể loạn nhịp tim, dùng kéo dài có thể làm chậm phát triển chiều cao ở trẻ em. Trong thực tế, khi đạt được sự kiểm soát triệu chứng với phác đồ 2 lần/ngày, việc điều chỉnh liều thấp nhất có hiệu quả có thể giảm số lần hít 1 lần/ngày.

Các bước điều trị để đạt được kiểm soát hen

Bước 1: Thuốc cắt cơn khi cần.

Bước này thường áp dụng đối với người bệnh hen nhẹ, thỉnh thoảng có triệu chứng ho, khò khè, khó thở, xảy ra ban ngày, ban đêm triệu chứng này xảy ra ngắn và nhẹ.

Các thuốc hay dùng là thuốc kích thích β₂ tác dụng nhanh đường hít như salbutamol, hoặc các thuốc kháng cholinergic hít, thuốc kích thích β₂ tác dụng nhanh dùng uống hoặc theophyllin cũng có thể được sử dụng.

Đối với người bệnh hen vẫn khó thở khi vận động mặc dù hen được kiểm soát tốt hoặc đối với người bệnh hen mà triệu chứng khó thở xuất hiện khi vận động thì có thể dùng thuốc kích thích β₂ tác dụng nhanh trước khi vận động hoặc để giảm triệu chứng xuất hiện sau vận động.

Bước 2: Thuốc cắt cơn với một thuốc phòng cơn.

Điều trị từ bước 2 đến bước 5 là sự kết hợp thuốc cắt cơn khi cần cùng với thuốc phòng cơn dùng đều đặn.

Ở bước 2, corticoid hít liều thấp là thuốc phòng cơn để điều trị hen ở mọi lứa tuổi.

Một loại thuốc phòng cơn khác là thuốc kháng leucotriene cũng được sử dụng trong trường hợp người bệnh không thể hay không muốn dùng corticoid hít do tác dụng phụ của thuốc này. Cũng có thể dùng theophyllin giải phóng chậm, tuy nhiên thuốc này ít được khuyên dùng thường xuyên.

Bước 3: Thuốc cắt cơn với 1 hay 2 thuốc phòng cơn.

Thuốc này người ta thường kết hợp một thuốc corticoid hít liều thấp với thuốc kích thích β_2 tác dụng kéo dài vào trong một dung cụ hít. Các thuốc hay sử dụng là salmeterol + fluticasone propionate hoặc formoterol + budesonide.

Các thuốc này làm giảm số lần kịch phát cơn hen và cải thiện kiểm soát hen ở liều điều trị thấp.

Có thể phối hợp corticoid hít liều thấp với thuốc kháng leucotrien hoặc dùng theophyllin giải phóng chậm liều thấp.

Bước 4: Thuốc cắt cơn với 2 thuốc phòng cơn.

Điều trị được khuyến cáo sử dụng là kết hợp corticoid hít liều trung bình hay liều cao với thuốc kích thích β_2 tác dụng kéo dài. Tuy nhiên, tăng liều điều trị corticoid hít từ trung bình sang liều cao ít có hiệu quả và liều cao chỉ được sử dụng trên cơ sở từ 3 - 6 tháng dùng liều corticoid hít trung bình kết hợp với thuốc kích thích β_2 kéo dài. Dùng corticoid hít liều cao kéo dài cũng tăng nguy cơ tác dụng phụ.

Có thể dùng thuốc kháng leucotrien như là thuốc điều trị phối hợp với corticoid hít liều trung bình và cao hoặc kết hợp theophyllin giải phóng chậm liều thấp với corticoid hít liều trung bình hoặc cao và thuốc kích thích β_2 tác dụng kéo dài cũng có kết quả tốt.

Bước 5: Thuốc cắt cơn và các lựa chọn phòng cơn kết hợp

Ngoài các thuốc cắt cơn thuộc nhóm kích thích β_2 kéo dài, kết hợp dùng corticoid tiêm hoặc uống. Cách dùng này thường có nhiều tác dụng phụ, do đó chỉ nên dùng phương pháp điều trị này nếu bệnh hen của người bệnh vẫn tiếp tục không kiểm soát được với các thuốc điều trị ở bước 4.

Điều trị giảm bước khi hen được kiểm soát

Khi đã đạt được kiểm soát hen thì việc tiếp tục theo dõi người bệnh hen là cần thiết để duy trì kiểm soát hen và tìm được bậc điều trị thấp nhất. Mặt khác, hen là bệnh hay biến đổi, vì vậy điều trị hen phải được điều chỉnh kịp thời khi mất kiểm soát hen.

Với thuốc dự phòng hen, tác dụng cải thiện triệu chứng bắt đầu có hiệu quả trong vài ngày sau khi dùng thuốc và chỉ cải thiện hoàn toàn phải sau 3 - 4 tháng. Đối với người bệnh nặng không được điều trị, thời gian có thể kéo dài hơn.

Khi hen được kiểm soát, liều lượng thuốc có thể giảm như sau:

Khi corticoid liều trung bình, liều cao dùng riêng lẻ có thể giảm liều 50% sau 3 tháng điều trị.

Khi liều thấp corticoid hít mà kiểm soát được hen có thể dùng 1 lần/ngày.

Khi người bệnh hen được kiểm soát bằng corticoid hít và thuốc kích thích β_2 kéo dài thì giảm liều corticoid hít 50% nhưng vẫn duy trì kích thích β_2 kéo dài. Nếu hen vẫn được kiểm soát tốt, tiếp tục giảm liều corticoid hít xuống liều thấp và không dùng thuốc kích thích β_2 kéo dài.

Điều trị phòng cơn hen có thể ngừng nếu bệnh hen vẫn được kiểm soát ở liều corticoid thấp nhất và không có triệu chứng hen trong vòng 1 năm.

Tăng bước điều trị khi hen không được kiểm soát

Điều trị hen phải được điều chỉnh thường xuyên khi hen không được kiểm soát 1 tháng sau khi đã tăng liều glucocorticoid gấp đôi thì tăng bậc điều trị. Các bước lựa chọn điều trị như sau:

Sử dụng thuốc kích thích β_2 tác dụng ngắn liều cao để cắt cơn hen. Dùng corticoid đường tiêm tĩnh mạch hoặc uống, hoặc sử dụng corticoid hít và thuốc kích thích β_2 tác dụng nhanh, kéo dài để vừa cắt cơn, vừa phòng cơn.

Cấp cứu cơn hen nặng, nguy kịch

Các dấu hiệu biểu hiện cơn hen nặng, nguy kịch

Số lần thở > 30 lần/phút.

Mạch nhanh > 120 lần/phút.

Mạch nghịch đảo > 25 mmHg.

Nghe phổi im lặng.

Lưu lượng đỉnh PEF (Peak expiratory flow): < 60% so với lý thuyết.

Tím tái.

Nói: Từng từ.

Tri giác: Bị kích thích, thường xuyên co kéo cơ hô hấp và hõm úc.

$PaO_2 > 60$ mmHg.

$PaCO_2 < 45$ mmHg.

$SaO_2 < 90\%$.

Chú ý: Chỉ cần một vài dấu hiệu (không cần thiết phải có tất cả) là có thể xếp loại hen nặng, nguy cơ.

Xử trí cơn hen nguy kịch (trong bệnh viện)

Thở oxy bóp bóng 10 lít/phút.

Đặt nội khí quản hoặc mỏ khí quản nếu người bệnh ngạt thở.

Adrenalin: Tiêm dưới da hoặc tiêm bắp trong hen cấp hoặc nguy kịch, mỗi lần 0,3 mg, cứ 5 - 10 phút tiêm nhắc lại.

Thuốc giãn phế quản kích thích β_2 tác dụng nhanh. Tiêm tĩnh mạch salbutamol 0,5 mg/ống pha trong dung dịch glucose 5% tiêm bằng bơm tiêm điện hoặc máy truyền dịch với tốc độ truyền 0,3 mg/giờ, có thể tăng liều tùy diễn biến nặng của bệnh, terbutalin sulfat 0,5 mg/ống truyền tĩnh mạch với liều giống salbutamol hoặc tiêm dưới da 0,5 mg/lần trong 4 - 6 giờ.

Glucocorticosteroid: Tiêm tĩnh mạch methylprednisolon ống 40 mg x 2 ống hoặc hydrocortison ống 100 mg x 4 ống, cứ mỗi 4 - 6 giờ.

Thuốc nhóm xanthin: Aminophyllin 4,8% truyền tĩnh mạch 0,5 mg/kg/giờ.

Magnesi sulfat: Được dùng trong cấp cứu hen. Có tác dụng làm giảm số lần phái nhập viện, tuy nhiên đây không phải là thuốc được sử dụng thường xuyên. Liều lượng tiêm tĩnh mạch 2 g trong 20 phút hoặc lâu hơn.

Thuốc điều trị

Thở oxy qua mặt nạ (3 - 5 lít/phút).

Thuốc giãn phế quản kích thích β_2 tác dụng nhanh (SABA). Đối với đợt cấp mức độ nhẹ đến vừa phái xịt họng 2 - 4 nhát cứ mỗi 20 phút trong giờ đầu tiên. Sau giờ đầu tiên, thuốc giãn phế quản kích thích β_2 phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng của cơn hen cấp. Nếu là đợt cấp nhẹ xịt 2 - 4 nhát trong 3 - 4 giờ, nếu hen mức độ vừa phải xịt 10 nhát trong 1 - 2 giờ.

Các thuốc thường dùng: Salbutamol, terbutalin hoặc ipratropium + salbutamol xịt vào buồng đệm (spacer) để tăng hiệu quả của thuốc. Nếu tình trạng khó thở không giảm phải chuyển đến cơ sở cấp cứu bệnh viện.

Glucocorticosteroid:

Uống prednisolon 0,5 mg - 1 mg/kg cân nặng.

Hoặc tiêm tĩnh mạch 40 - 80 mg methylprednisolon.

Thuốc nhóm xanthin:

Aminophyllin 4,8% (5 ml) hoặc 2,4% (5 ml) pha với 10 ml dung dịch glucose 5% tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch 0,4 - 0,6 mg/kg/phút.

Điều trị hen trẻ em

Thuốc điều trị hen cho trẻ em bao gồm glucocorticoid dạng hít, kháng leucotrien, theophyllin, cromones và LABA dạng uống.

Glucocorticoid dạng hít

Trong điều trị hen cho trẻ em thì dạng thuốc hít được coi là nền tảng và do đó được khuyến cáo dùng cho trẻ em ở mọi lứa tuổi.

Bảng 1: Liều lượng glucocorticoid dạng hít ở trẻ trên 5 tuổi

Thuốc	Liều thấp (microgam)	Liều trung bình (microgam)	Liều cao** (microgam)
Beclomethason dipropionate	100 - 200	> 200 - 400	> 400
Budesonid***	100 - 200	> 200 - 400	> 400
Budesonid Neb Inhalation suspension	250 - 500	> 500 - 1 000	> 1 000
Ciclesonid***	80 - 160	> 160 - 320	> 320
Flunisolide	500 - 750	> 750 - 1 250	> 1 250
Fluticasone	100 - 200	> 200 - 500	> 500
Mometason furoate*	100 - 200	> 200 - 400	> 400
Triamcinolone acetonide	400 - 800	> 800 - 1 200	> 1 200

Ghi chú:

* So sánh dựa trên số liệu hiệu quả.

** Khi dùng liều cao hàng ngày (trừ khi dùng ngắn hạn) cần tham khảo ý kiến thầy thuốc để có quyết định sử dụng phối hợp thuốc ngừa con hợp lý. Vì khi dùng liều cao kéo dài có thể có tác dụng phụ của thuốc.

*** Có thể cho dùng liều duy nhất trong ngày ở những người bệnh nhẹ.

Kháng leucotrien

Thuốc kháng leucotrien có tác dụng cải thiện triệu chứng lâm sàng ở tất cả các mức độ hen ở trẻ trên 5 tuổi.

Thuốc thường dùng montelukast: Trẻ em 2 - 5 tuổi mỗi ngày nhai 1 viên 4 mg hoặc 1 gói 4 mg cốm hạt đẻ uống. Trẻ 6 - 14 tuổi mỗi ngày nhai 1 viên 5 mg. Tác dụng không mong muốn có thể phát ban, ngứa, rất hiếm khi có áo giác, buồn ngủ.

Thuốc kích thích β_2 , tác dụng nhanh (SABA)

Thường sử dụng dạng xịt, đây là phương pháp điều trị tốt nhất để cắt con hen cho mọi lứa tuổi ở trẻ em. Có thể xịt salbutamol hoặc terbutalin sulfat, dạng uống chỉ dùng cho trẻ không thể dùng thuốc dạng xịt.

Theophyllin

Việc sử dụng theophyllin đã làm cải thiện mức độ kiểm soát hen và giảm liều glucocorticoid.

Nồng độ theophyllin được duy trì trong huyết tương từ 55 - 100 micromol/lít (5 - 10 microgam/ml), tương ứng với liều 10 mg/kg/ngày.

Điều trị con hen kịch phát ở trẻ em**Đặc điểm lâm sàng**

Cơn khó thở khò khè ngày càng tăng, tím tái.

Thở nhanh, nóng (trên 2 tuổi: 30 - 50 lần/phút).

Co rút lồng ngực.

Mạch nhanh (trên 2 tuổi: 110 - 130 lần/phút).

Kích thích, vật vã, quấy khóc.

Xử trí cấp cứuThở oxy qua mặt nạ (mask) để duy trì $SaO_2 \geq 95\%$.**Thuốc kích thích β_2 , tác dụng nhanh**

Xịt salbutamol hoặc terbutalin sulfat tùy mức độ kịch phát: 2 - 4 nhát mỗi 20 phút trong giờ đầu, sau đó 2 - 4 nhát sau 3 - 4 giờ nếu nhẹ. Mức độ trung bình 6 - 10 nhát trong 1 - 2 giờ.

Có thể tiêm dưới da salbutamol 0,5 mg: Trẻ 5 tuổi với liều 5 microgam/kg/lần, trên 5 tuổi 0,15 - 0,5 mg/lần.

Nếu không có kết quả truyền tĩnh mạch: Salbutamol hoặc terbutalin sulfat liều 1 - 1,5 microgam/kg cân nặng.

Thuốc kháng cholinergic

Xịt ipratropium bromid 2 - 3 nhát/lần, hoặc khí dung ipratropium bromid cho trẻ dưới 5 tuổi là 1/2 ống, trẻ trên 5 tuổi là 1 ống (250 microgam/2 ml).

ADR: Khô miệng, kích thích họng, có thể gấp nhịp tim nhanh, trống ngực.

Thuốc nhóm xanthin

Tiêm tĩnh mạch chậm aminophyllin 4,8% (5 ml) liều 5 - 7 mg/kg/lần pha với 20 ml dung dịch glucose 5%.

Glucocorticoid toàn thân

Trong cấp cứu thường dùng tiêm tĩnh mạch 1 - 2 mg/kg cân nặng. Bệnh ổn định dùng đường uống.

Những điều cần chú ý khi điều trị hen**Những thuốc không được dùng khi điều trị con hen cấp.**

Các thuốc an thần.

Thuốc làm loãng đờm, giảm ho.

Kháng sinh.

Bù dịch số lượng lớn.

Đối với phụ nữ mang thai

Phụ nữ bị hen khi mang thai trước hết phải được kiểm soát hen triệt để nhằm giảm thấp nhất số lần có cơn khó thở ảnh hưởng đến thai nhi.

Khi lên cơn khó thở thuốc dạng hít kích thích β_2 tác dụng nhanh (SABA) được ưu tiên sử dụng đầu tiên.

Khi có cơn hen nặng vẫn sử dụng các thuốc cấp cứu hen như những người bệnh khác.

SỬ DỤNG HỢP LÝ THUỐC KHÁNG ĐỘNG KINH**Đại cương**

Động kinh là một hội chứng bệnh lý của não có thể do nhiều nguyên nhân khác nhau gây ra có đặc điểm là sự tái diễn của các cơn kích thích tế bào thần kinh ở não gây hoạt động phóng lực kịch phát được thể hiện trên lâm sàng và qua một số xét nghiệm cận lâm sàng đặc hiệu.

Khoảng 1% dân số thế giới mắc động kinh. Hàng năm ước có 20 - 25 trường hợp mới phát hiện trên 100 000 người và số người bệnh có ít nhất một cơn động kinh trong cuộc đời là 5%. Tài liệu của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) và Liên hội quốc tế chống động kinh (ILAE) cho biết hiện ước tính có 50 triệu người bệnh động kinh trên thế giới trong đó 80% thuộc các nước đang phát triển. Ở các nước phát triển tỷ lệ mới phát hiện hàng năm là 24 - 53 đối với 100 000 người, còn ở các nước đang phát triển là 49,3 - 190 đối với 100 000 người.

Lịch sử tự nhiên của động kinh bắt đầu từ tuổi áu thơ. Khoảng 2% trẻ dưới 2 tuổi và 7% trẻ dưới 5 tuổi mắc động kinh; một nửa tổng số người bệnh nói chung có cơn đầu tiên vào lúc 15 tuổi và hơn 75% người bệnh首发 xuất hiện động kinh trước 18 tuổi. Ở người trên 60 tuổi, tỷ lệ bệnh mới phát hiện hàng năm khoảng 100 đối với 100 000 người.

Năm 1981, Liên hội quốc tế chống động kinh đã đưa ra bảng Phân loại các cơn động kinh hiện vẫn được sử dụng rộng rãi.

Phân loại**Bảng 1: Phân loại quốc tế các cơn động kinh (1981)**

1. Cơn toàn bộ

Con vắng ý thức:

a. Điện hình (động kinh cơn nhở).

b. Không điện hình.

Cơn rung giật cơ.

Cơn giật (clonic).

Cơn co cứng/trương lực (tonic).

Cơn co cứng/co giật (tonico-clonic).

Cơn mất trương lực (atonic, astatic).

2. Cơn cục bộ	3. Động kinh không xác định được cục bộ hay toàn bộ.
2.1. Cơn cục bộ đơn thuần (không biến đổi ý thức):	3.1. Kết hợp cơn cục bộ và toàn bộ:
a. VỚI dấu hiệu vận động.	CƠN ĐỘNG KINH SƠ SINH.
b. VỚI dấu hiệu cảm giác cơ thể hoặc giác quan.	ĐỘNG KINH RUNG GIẬT CƠ NĂNG.
c. VỚI dấu hiệu thực vật.	ĐỘNG KINH CÓ NHỌN - SÓNG LIÊN TỤC KHI NGỦ.
d. VỚI dấu hiệu tâm thần.	ĐỘNG KINH CÓ THẤT NGÔN MẮC PHẢI (HỘI CHỨNG LANDAU-KLEFFNER).
2.2. Cơn cục bộ phức hợp (kèm biến đổi ý thức):	3.2. Các động kinh khác không rõ cục bộ hay toàn bộ.
a. Khởi phát cục bộ đơn thuần tiếp nối có rối loạn ý thức và/hoặc động tác tự động.	4. HỘI CHỨNG ĐẶC BIỆT
b. VỚI rối loạn ý thức ngay lúc khởi phát cơn, có hoặc không kèm theo động tác tự động.	4.1. CƠN LIÊN QUAN ĐẾN MỘT TÌNH TRẠNG GÂY ĐỘNG KINH THOÁNG QUA:
c. Cơn cục bộ đơn thuần tiến triển sang cơn cục bộ phức hợp rồi toàn bộ hóa thứ phát.	CƠ GIẬT DO SỐT CAO. CƠN CHỈ XÂY RA DO MỘT YẾU TỐ CHUYỂN HÓA HOẶC NHIỄM ĐỘC.
3. Cơn không phân loại được	4.2. CƠN ĐƠN ĐỘC, ĐỘNG KINH LIÊN TỤC ĐƠN ĐỘC.

Năm 1989, Liên hội quốc tế chống động kinh, căn cứ vào Bảng Phân loại quốc tế (1981 - 1985) về các cơn co giật, động kinh và các hội chứng động kinh, đã đề xuất bốn nhóm lớn trình bày dưới đây. Tuy sau đó (1991) một Phân loại mới đã được đề nghị nhưng đến nay Phân loại 1989 vẫn được sử dụng phổ biến.

Bảng 2: Phân loại quốc tế các cơn động kinh (1989).

1. Động kinh cục bộ:	
1.1. Nguyên phát:	
a. Động kinh lành tính tuổi thơ có kịch phát vùng định.	
b. Động kinh lành tính tuổi thơ có kịch phát vùng châm.	
c. Động kinh tiên phát khi đợc.	
1.2. Triệu chứng:	
a. Hội chứng Kojenikov hoặc động kinh cục bộ tiếp diễn.	
b. Động kinh thùy não.	
Động kinh thùy thái dương.	
Động kinh thùy trán.	
Động kinh thùy đỉnh.	
Động kinh thùy châm.	
1.3. Căn nguyên ân.	
2. Động kinh toàn bộ:	
2.1. Nguyên phát:	
Co giật sơ sinh lành tính.	
Co giật sơ sinh lành tính gia đình.	
Động kinh rung giật cơ lành tính tuổi thơ.	
Động kinh cơn vắng tuổi thơ.	
Động kinh cơn vắng tuổi thiếu niên.	
Động kinh rung giật cơ thiếu niên.	
Động kinh có cơn lớn lúc thức giấc.	
Động kinh có cơn xảy ra theo cách kích thích đặc hiệu.	
Các động kinh toàn bộ nguyên phát khác.	
2.2. Căn nguyên ân hoặc triệu chứng:	
Co thắt trẻ thơ.	
Hội chứng West.	
Hội chứng Lennox-Gastaut.	
Động kinh với cơn rung giật cơ - mất trương lực.	
Động kinh với cơn vắng - rung giật cơ.	
2.3. Triệu chứng:	
Không có nguyên nhân đặc hiệu.	
Bệnh não rung giật cơ sờm.	
Bệnh não động kinh trẻ em (hội chứng Ohtahara).	
Các hội chứng khác.	
Hội chứng đặc hiệu.	

3. Động kinh không xác định được cục bộ hay toàn bộ.
3.1. Kết hợp cơn cục bộ và toàn bộ:
CƠN ĐỘNG KINH SƠ SINH.
ĐỘNG KINH RUNG GIẬT CƠ NĂNG.
ĐỘNG KINH CÓ NHỌN - SÓNG LIÊN TỤC KHI NGỦ.
ĐỘNG KINH CÓ THẤT NGÔN MẮC PHẢI (HỘI CHỨNG LANDAU-KLEFFNER).
3.2. Các động kinh khác không rõ cục bộ hay toàn bộ.
4. HỘI CHỨNG ĐẶC BIỆT
4.1. CƠN LIÊN QUAN ĐẾN MỘT TÌNH TRẠNG GÂY ĐỘNG KINH THOÁNG QUA:
CƠ GIẬT DO SỐT CAO. CƠN CHỈ XÂY RA DO MỘT YẾU TỐ CHUYỂN HÓA HOẶC NHIỄM ĐỘC.
4.2. CƠN ĐƠN ĐỘC, ĐỘNG KINH LIÊN TỤC ĐƠN ĐỘC.

Chẩn đoán

Chẩn đoán động kinh chủ yếu là chẩn đoán lâm sàng dựa trên hỏi bệnh, thăm khám toàn diện, hệ thống để có thể đặt chẩn đoán quyết định, thể bệnh và nguyên nhân.

CƠ ĐỘNG KINH là một hiện tượng cấp tính, xảy ra nhất thời, thoảng qua còn bệnh động kinh là tình trạng diễn ra các cơn động kinh tái phát, mạn tính, trong nhiều năm. Như vậy một cơn động kinh duy nhất không tạo nên bệnh động kinh và những cơn động kinh xảy ra bất chợt thoảng qua cũng không phải là bệnh động kinh. Mặt khác không có loại động kinh nào không có cơn lâm sàng cũng như không chỉ có một bệnh động kinh mà có nhiều loại động kinh khác nhau.

Về lâm sàng cần phân biệt các cơn động kinh với các cơn có biểu hiện thần kinh nhưng không do não (ví dụ cơn hạ calci huyết, hạ đường huyết...), các cơn không phải là động kinh (ví dụ cơn đau nửa đầu, thiếu oxy não, cơn ngất, cơn đột quy não...) và các cơn do cơn nguyên tâm lý.

Để giúp chẩn đoán lâm sàng còn cần tới các thăm dò chức năng và xét nghiệm cận lâm sàng như: Ghi điện não, ghi điện cơ, ghi điện tim, siêu âm mạch não, chụp hình ảnh não (chụp cắt lớp vi tính, chụp cộng hưởng từ, chụp mạch máu...), chụp X - quang qui ước khoang ngực, sinh hóa máu và nước tiểu, vi sinh y học, v.v.

Tuy nhiên cơ bản phải dựa trên các đặc điểm lâm sàng - điện não mô tả dưới đây.

CƠ ĐỘNG KINH TOÀN BỘ (Động kinh cơn lớn)

Trên lâm sàng, ý thức của người bệnh bị mất hoặc rối loạn kèm với những triệu chứng thực vật (hở háp, tuân hoàn, bài tiết...) đồng thời với những hiện tượng vận động cân đối hai bên cơ thể là co giật (co cứng và/hoặc co giật), mất động tác chủ động, mất trương lực cơ bình thường.

Trên bản ghi điện não thấy xuất hiện các phóng lực kích phát toàn bộ hai bên bán cầu một cách đồng thời và cân xứng. Sự phóng lực của các tế bào thần kinh bị kích thích gây ra cơn động kinh có thể khởi phát ngay từ hai bán cầu não hoặc cũng có thể khởi phát từ một vị trí nào đó của một bên bán cầu rồi sau lan ra toàn bộ não. Do đó có thể phân biệt các cơn động kinh toàn bộ với các cơn động kinh cục bộ toàn bộ hóa thứ phát.

CƠ ĐỘNG KINH VẮNG Ý THỨC (Động kinh cơn nhỏ)

Đặc điểm chủ yếu của động kinh cơn nhỏ thuần túy ở trẻ em là những cơn vắng ý thức. Đó là những cơn động kinh toàn bộ không có biểu hiện về mặt vận động, diễn ra ngắn trong vài chục giây (thường không quá nửa phút) và xuất hiện nhiều lần trong ngày (có thể hàng chục lần). Biểu hiện các cơn đó có thể đơn thuần hoặc phức hợp. Trong cơn vắng ý thức đơn thuần, bệnh nhi đột ngột mất cảnh tỉnh và tiếp xúc, không bị ngã, mi mắt chớp với nhịp độ 3 lần/giây, không đều, mất hơi đảo ngược. Cơn đứt cũng đột ngột và bệnh nhi tiếp tục hoạt động bô dở lúc mới xảy ra cơn và không

hè biết bản thân vừa qua một cơn vắng ý thức. Trong cơn vắng ý thức phức hợp, ngoài những chi tiết nêu trên, còn có thêm một số biểu hiện khác như: Rung giật cơ mặt hoặc ở gốc các chi trên, đầu có thể bị ngã ra sau hoặc mất trương lực cơ cục bộ; có các động tác tự động như nhai, nuốt, gãi mũi, xoa bàn tay, cởi khuy, cài khuy, nói lúi ríu; đồng thời có thể kèm theo các hiện tượng thực vật khác. Trên bản ghi điện não xuất hiện nhịp 3 chu kỳ/giây, toàn bộ, hai bên, đối xứng, đều đặn và đồng thời với ưu thế vùng trán - trung tâm. Ngoài cơn, hình ảnh điện não có thể bình thường hoặc có kịch phát ngắn, không đều ở vùng đỉnh - chẩm.

Bệnh thường xảy ra ở trẻ từ 3 - 9 tuổi, có thể giảm nhẹ sau 10 - 15 tuổi hoặc cũng có thể khỏi hoàn toàn. Một số trường hợp có thể tiếp diễn sau này và có khi xảy ra các cơn toàn bộ của động kinh cơn lớn.

Cơn động kinh cục bộ

Trên lâm sàng xuất hiện các triệu chứng vận động, cảm giác, giác quan và/hoặc tâm trí, không có tính chất hai bên hoặc toàn thể như các cơn động kinh toàn bộ phản ánh sự phóng lực các kích thích giới hạn ở một diện vô não nhất định liên quan đến các chức năng thần kinh riêng biệt.

Trên bản ghi điện não xuất hiện các hình ảnh bất thường cục bộ, có thể không thấy rõ khi ghi điện não ở bề mặt.

Ngoài ra một cơn động kinh cục bộ có thể được tiếp nối sau một thời gian ngắn bằng một cơn động kinh toàn bộ (co giật kèm với mất ý thức) nhưng không thể vì cơn co giật thứ phát đó mà thay đổi chẩn đoán ban đầu là cơn động kinh cục bộ.

Cơn động kinh liên tục (trạng thái động kinh)

Đây là cơn động kinh kéo dài hoặc xảy ra liên tiếp trong những khoảng cách ngắn dẫn đến tình trạng không dứt được động kinh. Động kinh liên tục có thể gặp đối với loại cơn toàn bộ cũng như cục bộ; đặc biệt có khi xảy ra sau ngưng thuốc điều trị động kinh một cách đột ngột. Nguy cơ đối với người bệnh bị động kinh liên tục là sẽ xảy ra các rối loạn thực vật như tăng thân nhiệt (sốt quá cao), tim nhịp nhanh, khó thở, trụy tim - mạch và có thể dẫn tới tử vong.

Điều trị kháng động kinh

Nguyên tắc thiết yếu

Có hai điểm cơ bản là phải kiểm soát được cơn động kinh và không để xảy ra các tác dụng không mong muốn. Như vậy, sau khi đặt chẩn đoán:

Thầy thuốc điều trị lựa chọn loại thuốc căn cứ vào thể bệnh, loại cơn lâm sàng, thể trạng người bệnh. Phần lớn chỉ dùng một loại thuốc nhất định với điều kiện giữ được nồng độ thuốc điều trị trong máu sao cho đạt hiệu quả là cắt được cơn lâm sàng mà không gây tác dụng khó chịu cho người bệnh.

Thuốc được chỉ định dùng hàng ngày (có thể chia hai hoặc ba lần), chủ yếu là thuốc uống, đúng theo liều qui định. Người bệnh không được tự ý tăng, giảm hoặc ngừng thuốc đột ngột.

Không bao giờ kết hợp hai thứ thuốc cùng nhóm hóa học với nhau, ví dụ phenobarbital với primidon hoặc diazepam,...

Có kế hoạch kiểm tra định kỳ các chức năng máu, gan, thận của người bệnh sau dùng thuốc.

Hướng dẫn người bệnh có chế độ dinh dưỡng, sinh hoạt, lao động, tập luyện, nghỉ ngơi thích hợp với tình trạng bệnh tật.

Lựa chọn thuốc kháng động kinh

Một thuốc kháng động kinh có thể có nhiều tính chất sinh học thần kinh. Một số thuốc tác động theo một phương thức chủ yếu, một số khác có hoạt tính sinh học phức tạp hơn liên quan đến kích cỡ của phô tác động điều trị. Một cách khái quát có thể nói rằng phương thức tác động ảnh hưởng tới các đặc tính của màng nội tai các tế bào thần kinh hoặc các yếu tố khớp thần kinh (sự truyền dẫn thần

kinh). Hiện nay, chưa rõ cơ chế tác động của một số phân tử như acid valproic, gabapentin. Đối với các phân tử khác, các cơ chế đó bao gồm: ổn định màng tế bào chặn các kênh natri phụ thuộc điện thế (phenytoin, carbamazepin, oxcarbazepin, lamotrigin, topiramat); chặn các kênh calci phụ thuộc điện thế (ethosuximicid); tăng tác động úc chế của acid gammaaminobutyric (GABA) do tác động chủ vận thụ thể GABA-A (benzodiazepin, phenobarbital, topiramat), do úc chế hóa giáng (vigabatrin) hoặc úc chế tái nhập khớp thần kinh (tiagabine) của GABA; úc chế giải phóng các acid amin kích thích, glutamat và aspartat (lamotrigin); chặn thụ thể NMDA (N-methyl-D-aspartate) như felbamat; chặn các thụ thể nhận glutamat loại kainat/AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) như topiramat.

Về mặt lý học, khi lựa chọn thuốc kháng động kinh còn phải chú ý tới các tính chất được động học như: thời gian đạt nồng độ tối đa, tỷ lệ gắn protein, thời gian bán thải, nồng độ huyết tương và tính sinh khả dụng. Những thông số được động học này khác nhau đáng kể ở người trưởng thành và trẻ em đối với một số phân tử kháng động kinh có thể giải thích được sự khác nhau về mặt liều lượng chỉ định hàng ngày và nồng độ huyết tương được khuyến cáo trong bảng dưới đây (Bảng 3).

Về mặt điều trị, ngoài những nguyên tắc thiết yếu đã nêu trên, còn phải cân nhắc phương thức xử trí động kinh dùng một thuốc (đơn trị liệu) hay phối hợp nhiều thuốc (đa trị liệu).

Bao giờ cũng bắt đầu chỉ định một loại thuốc. Lựa chọn thuốc ban đầu này dựa trên thể động kinh, hoạt tính đã biết của phân tử thuốc, khả năng dung nạp (thường nên chọn loại thuốc khi sử dụng lâu dài ít gây tác dụng không mong muốn nhất, đặc biệt đối với chức năng nhận thức) và hoàn cảnh kinh tế - xã hội của người bệnh. Để tránh tác dụng an thần lúc mới dùng thuốc, nên tăng dần liều mỗi lần cách nhau từ 7 đến 10 ngày (riêng phenytoin có thể cho dùng ngay liều duy trì) và cho uống thuốc vào cuối bữa ăn. Khi điều trị bằng một loại thuốc chưa đạt hiệu quả cần xem xét lý do vì chưa cho đủ liều cần thiết hoặc vì phân tử thuốc không phù hợp với bệnh cảnh lâm sàng. Trường hợp không phù hợp sẽ phải thay đổi loại thuốc khác và vẫn chỉ nên chỉ định một loại kháng động kinh.

Xu hướng hiện nay là sau khi dùng một thuốc không đạt hiệu quả sẽ chuyển sang cho người bệnh dùng kết hợp hai loại thuốc phù hợp. Kết hợp hai loại thuốc với việc sử dụng các phân tử khác nhau thường mang lại kết quả tốt tuy nhiên cần chú ý tới tương tác thuốc. Do đó cần thận trọng thăm dò khi bổ sung, kết hợp hoặc thay thế một loại thuốc mới đặc biệt chú ý tới tác động lâm sàng và liều lượng. Thực tế cho thấy không cần phải thử tất cả các phối hợp thuốc khác nhau; theo kinh nghiệm của các thầy thuốc điều trị có tới 90% trường hợp người bệnh mắc động kinh toàn bộ nguyên phát được kiểm soát tốt các con khi thực hiện đúng dùng một thuốc hoặc kết hợp hai thuốc. Thuật ngữ “kháng thuốc” hoặc “kháng trị” được đề cập tới nếu sau 2 năm tiến hành “điều trị đúng” mà vẫn còn có cơn dai dẳng. Khi đó người bệnh cần được thăm khám đánh giá lại tại một trung tâm chuyên khoa sâu về thần kinh học.

Thông thường kết hợp ba loại thuốc ít có khả năng đạt hiệu quả mong muốn. Trái lại khi dùng nhiều thuốc khác nhau dễ xảy ra tương tác thuốc, liều lượng quá tải và độc tính gia tăng.

Các thuốc kháng động kinh chủ yếu (kinh điển)

Từ trước tới nay, các thuốc này thường được lựa chọn ưu tiên hàng đầu trong điều trị các thể động kinh. Tổ chức Y tế thế giới cũng khuyến cáo sử dụng các thuốc này trong Danh mục các thuốc thiết yếu. *Hướng dẫn sử dụng cụ thể và các thông tin quan trọng liên quan của nhiều thuốc kháng động kinh đã được biên soạn trong từng chuyên luận thuốc.*

Bảng 3: Một số thông số được động học và nồng độ huyết tương của thuốc kháng động kinh.

Tên thuốc	Thời gian đạt nồng độ tối đa (giờ)	Tỷ lệ phần gắn protein (%)	Nửa đời thải trừ (giờ)	Nồng độ huyết tương mg/lít (mmol/lít)	Sinh khả dụng (%)	Liều lượng mg/kg/ngày
Phenobarbital	4 - 18	45 - 60	20 - 40 (NL) 40 - 70 (TE)	15 - 30 (65 - 130)	90	2 - 3 (NL) 3 - 4 (TE)
Primidon	6 - 8	0 - 20	6 - 22	5 - 10	100	10 - 15
Phenytoin	4 - 8	90	13 - 95	10 - 20 (40 - 80)	90	3 - 5 (NL) 5 - 8 (TE)
Ethosuximid	3 - 7	10	60 (NL) 30 (TE)	40 - 80 (300 - 600)	100	15 - 20 (NL) 20 - 25 (TE)
Carbamazepin	4 - 8	80	5 - 16	5 - 12 (20 - 50)	80	10 - 20 (NL) 20 - 25 (TE)
Valproat	3 - 8	90	8 - 16	50 - 100 (350 - 700)	100	15 - 20 (NL) 20 - 30 (TE)
Vigabatrin	1 - 2	0	5 - 7	-	100	20 - 55 (NL) 40 - 80 (TE)
Felbamat	2 - 6	25	13 - 20	-	90	15 - 45 (NL) 15 - 45 (TE)
Gabapentin	2 - 3	0	5 - 7	-	35 - 65	15 - 35
Lamotrigin	3	55	30	-	100	3 - 7 (NL) 5 - 15 (TE)
Tiagabin	2	95	7 - 9	-	100	0,5 - 1
Topiramat	3 - 4	13 - 17	20	-	90	3 - 15
Oxcarbazepin	4 - 5	40	8 - 10	-	100	10 - 30 (NL) 10 - 45 (TE)
Levetiracetam	1 - 3	10	6 - 8	-	100	15 - 45 (NL)
Diazepam	2 - 5	95	20 - 40	300 - 450	75 - 100	0,5
Clobazam	1 - 4	90	20	10 - 30	90	0,1
Clonazepam	1 - 4	85	20 - 40	10 - 30	90	0,05

Ghi chú: NL là người lớn; TE là trẻ em.

Valproat

Valproat được tổng hợp từ năm 1882 là một thuốc kháng động kinh mạnh với phổ rộng có tác dụng đối với mọi loại cơn, động kinh toàn bộ, động kinh cục bộ hoặc động kinh phức hợp, và không gây ngủ. Thuốc được dung nạp khá tốt và khi sử dụng lâu dài không ảnh hưởng tới các chức năng nhận thức.

Valproat được chỉ định trong các trường hợp: Động kinh toàn bộ nguyên phát (cơn lớn, cơn nhỏ, cơn rung giật cơ), động kinh cục bộ (bao gồm cả động kinh Bravais-Jackson), động kinh phức hợp, hội chứng West, hội chứng Lennox-Gastaut. Ngoài ra, có thể sử dụng để phòng co giật do sốt cao ở trẻ em, rối loạn tác phong do động kinh, thói tật (tic) ở trẻ em, nắc không kìm được.

Carbamazepin

Carbamazepin được tổng hợp năm 1961 có phổ rộng kháng động kinh từ các cơn cục bộ đến các cơn toàn bộ hóa thử phát. Thuốc được chỉ định điều trị các loại động kinh cục bộ vì hiệu quả lâm sàng, được dung nạp tốt và không gây rối loạn chức năng nhận thức khi sử dụng lâu dài. Thuốc không được khuyến cáo đối với động kinh toàn bộ nguyên phát vì có thể làm nặng hơn các cơn váng ý thức diễn hình và các cơn rung giật cơ.

Ngoài ra có thể điều trị đau thần kinh mặt (đau dây V) nguyên phát. Trong tâm thần học có thể kết hợp điều trị hưng cảm và dự phòng loạn thần chu kỳ tái phát.

Phenytoin

Phenytoin được dùng trong điều trị động kinh từ năm 1938, có tác dụng kháng động kinh từ các cơn cục bộ đến các cơn toàn bộ hóa thử phát. Thuốc không có hiệu quả đối với các cơn váng ý thức diễn hình và lại có thể làm cho các cơn đó nặng lên. Vì thuốc có tác động an thần nên chế phẩm dạng tiêm được sử dụng trong điều trị động kinh liên tục. Phenytoin được chỉ định điều trị mọi thể động kinh trừ động kinh cơn nhỏ. Thuốc còn có tác dụng chống đau đối với đau dây thần kinh V. Ngoài ra có thể dùng chống loạn nhịp tim trong nhịp nhanh cấp, bệnh Bouveret, nhiễm độc digitalis.

Phenobarbital

Phenobarbital là một thuốc kháng động kinh cổ điển được sử dụng từ năm 1912 để điều trị động kinh. Thuốc có tác dụng đối với tất cả các thể lâm sàng của động kinh trừ các cơn váng ý thức của động kinh cơn nhỏ. Do đó được chỉ định chủ yếu đối với động kinh cơn lớn và các cơn động kinh cục bộ.

Hiện nay do các tác dụng không mong muốn của thuốc nên phenobarbital không được khuyến cáo dùng đầu tiên trong điều

trị động kinh. Khi sử dụng lâu ngày, thuốc có thể làm giảm mức nhanh nhạy của trí tuệ và khả năng tập trung chú ý, gây bệnh cảnh đau loạn dường v.v.

Các thuốc kháng động kinh mới

Đây là những dược chất phân tử được tổng hợp trong nửa sau của thế kỷ XX và được sử dụng trong lâm sàng những năm gần đây. Thuật ngữ “thuốc kháng động kinh mới” nêu lên sự tương phản với các thuốc kháng động kinh cổ điển hoặc thường được dùng phổ biến từ trước tới nay. Điều đáng chú ý là các loại thuốc mới này thường được chỉ định đối với các trường hợp động kinh khó chữa trị sau khi đã được dùng các thuốc kháng động kinh chủ yếu, thứ yếu, hỗ trợ hoặc kết hợp không đạt hiệu quả. Do đó cần thận trọng khi cho chỉ định các thuốc mới, đặc biệt đối với các trường hợp bệnh nhi dưới 12 tuổi.

Các thuốc kháng động kinh mới ít gây tương tác thuốc hơn các thuốc cổ điển, được dung nạp tốt hơn và ít ảnh hưởng tới các chức năng nhận thức. Tuy nhiên với giá thành cao và các phân tích tổng hợp từ các nghiên cứu ngẫu nhiên được kiểm soát trên các nhóm đối tượng khác nhau còn đang được tiếp tục tiến hành đặc biệt đối với động kinh khó chữa trị là những điểm thay đổi của thuốc điều trị cân nhắc khi muốn thay thế hoặc loại bỏ hoàn toàn các thuốc được coi là kinh điển.

Oxcarbazepin

Oxcarbazepin có công thức hóa học gần giống carbamazepin và bị epoxid hóa như carbamazepin do đó được dung nạp tốt hơn và chuyển hóa của thuốc không bị ảnh hưởng khi chức năng gan bị suy giảm. Chất chuyển hóa được loại theo đường thận nên khi suy thận nặng cần phải giảm liều oxcarbazepin.

Oxcarbazepin được chỉ định giống như carbamazepin và các thuốc kháng động kinh chủ yếu khác, mặt khác có thể thay thế hoặc bổ sung oxcarbazepin vào carbamazepin. Vì phô tá động kháng động kinh hẹp nên thuốc này bị chống chỉ định trong các động kinh nguyên phát.

Gabapentin

Gabapentin là một thuốc kháng động kinh có cấu trúc hóa học rất gần với acid gamma aminobutyric (GABA) nhưng thực tế thực nghiệm và lâm sàng cho thấy thuốc này không có tác động đến thụ thể GABA. Trong một chừng mực nào đó, gabapentin giống như valproat nhưng khác phenytoin và carbamazepin. Ngoài ra gabapentin không bị chuyển hóa và được thải trừ nguyên dạng. Thuốc được chỉ định dùng đơn thuần hoặc kết hợp trong điều trị động kinh cục bộ ở người lớn và trẻ em trên 12 tuổi. Đối với bệnh nhi từ 2 đến 12 tuổi phải điều trị kết hợp. Thuốc không được chỉ định trong động kinh toàn bộ nguyên phát vì có thể làm cho loại con vắng ý thức trở nên nặng hơn.

Levetiracetam

Levetiracetam được nghiên cứu từ năm 1980 và được dùng kết hợp điều trị động kinh từ năm 1991. Đây là một dẫn xuất của pyrrolidon, được hấp thu nhanh và ít gắn với protein huyết tương. Cơ chế tác động hiện chưa được rõ nhưng dường như không giống cơ chế tác động của các thuốc kháng động kinh thông dụng khác.

Levetiracetam có tác dụng đối với mọi thể động kinh cục bộ và có thể có hiệu quả đối với một số hội chứng động kinh toàn bộ, đặc biệt là các thể có rung giật cơ. Thuốc thường được chỉ định trong các trường hợp động kinh cục bộ kháng trị ở người lớn. Khi dùng hỗ trợ đối với động kinh cục bộ có hoặc không có toàn bộ hóa thứ phát cũng như dùng trong đơn trị liệu, thuốc đã cho thấy có hiệu quả và an toàn. Levetiracetam có rất ít tác dụng thứ phát, tuy nhiên ở người cao tuổi cần phải giảm liều vì độ thanh thải thường thấp hơn bình thường. Thuốc không có biểu hiện tương tác với các

thuốc kháng động kinh khác trừ khi lượng phenytoin gần tới mức bão hòa.

Vigabatrin

Vigabatrin là chất gamma-vinyl của acid gamma aminobutyric, một chất ức chế không hồi phục của GABA-tranaminase và do đó làm tăng hàm lượng GABA trong não, chất trung gian thần kinh ức chế chính của hệ thần kinh trung ương.

Thuốc được chỉ định ưu tiên điều trị hội chứng West khi sử dụng một thuốc. Đối với động kinh cục bộ, có thể kết hợp với vigabatrin khi các thuốc điều trị khác không mang lại hiệu quả. Thuốc bị chống chỉ định trong động kinh nguyên phát có các con vắng ý thức điển hình và rung giật cơ. Nói chung vigabatrin được dung nạp tốt. Bất tiện chủ yếu là có thể gây hẹp thị trường đồng tâm ở 30 - 50% người bệnh, do đó chỉ nên cho dùng “khi tuyệt đối cần thiết sau khi các điều trị kết hợp khác không đủ hoặc không được dung nạp”.

Felbamat

Felbamat được tổng hợp từ họ carbamat là một chất ức chế men mạnh, được hấp thu nhanh và tính sinh khả dụng cao. Tuy có nhiều cơ chế tác động và hiệu quả đối với cả cao nhung thuốc được dung nạp ở mức trung bình và có ảnh hưởng tới các chức năng nhận thức. Vấn đề lớn nhất là khả năng gây viêm gan mạnh và gây bất sản tủy có thể dẫn đến tử vong. Ở nước ngoài, chỉ định hợp pháp hiện nay dành cho người bệnh mắc hội chứng Lennox - Gastaut kháng trị.

Lamotrigin

Lamotrigin là một phenyltriazin có phô tá động kháng động kinh rộng bao gồm cả các con cục bộ và con toàn bộ. Do đó thuốc được chỉ định đối với động kinh toàn thể hoặc cục bộ ở người lớn và trẻ em trên 12 tuổi trong đơn trị liệu hoặc kết hợp. Ở bệnh nhi dưới 12 tuổi, có thể cho điều trị kết hợp với lamotrigin nếu thuốc dùng ban đầu chưa đạt hiệu quả.

Tiagabin

Tiagabin là một chất ức chế đặc hiệu tái hấp thu GABA ở khớp thần kinh, tế bào thần kinh và tế bào thần kinh đệm. Thuốc được hấp thu nhanh, chuyển hóa mạnh và 95% được gắn với protein huyết tương.

Thuốc được dùng kết hợp, bổ sung trong động kinh cục bộ ở người lớn.

Topiramat

Topiramat là một thuốc kháng động kinh phô rộng được chỉ định trong điều trị kết hợp, bổ sung đối với động kinh cục bộ ở người lớn và trẻ em trên 4 tuổi cũng như trong các động kinh có con toàn bộ co giật kháng trị.

Thuốc có tác động an thần, gây rối loạn tập trung và ngôn ngữ, biến đổi tác phong; mặt khác gây chán ăn, giảm thể trọng và đặc biệt có nguy cơ cao gây sỏi thận, glôcôm góc hẹp thứ phát.

Fosphenytoin

Fosphenytoin là một este của phenytoin và chuyển thành phenytoin trong cơ thể. 750 mg fosphenytoin tương đương với 500 mg phenytoin. Thuốc được dùng dưới dạng thuốc tiêm bắp hoặc tĩnh mạch do đó có thể sử dụng trong điều trị động kinh liên tục và dự phòng các cơn động kinh liên tiếp sau chấn thương hoặc sau phẫu thuật thần kinh.

Các thuốc hỗ trợ kháng động kinh

Đây là các thuốc thường được dùng bổ sung, kết hợp hoặc thay thế khi điều trị bằng các thuốc kháng động kinh chủ yếu chưa đạt hiệu quả mong muốn.

Benzodiazepin

Đây là những thuốc tác động tâm trí nhưng đặc biệt lại có tác dụng kháng động kinh mạnh và nhanh đối với mọi loại cơn. Một bất tiện là tuy có hiệu lực tức thời nhưng khi người bệnh đã quen thuốc thì cơn động kinh dễ tái phát một đôi lần trong vòng sáu tháng đầu, có khi ngay từ tuần thứ hai. Do đó khi tăng liều thuốc có thể dễ dẫn đến sự xuất hiện các dấu hiệu của độc tính, mặt khác khi ngừng thuốc có thể xảy ra hội chứng cai thuốc với sự xuất hiện của nhiều cơn động kinh.

Có năm dẫn xuất thường dùng là diazepam, clonazepam, nitrazepam, clobazam và clorazepam.

Diazepam và clonazepam được dùng đường tĩnh mạch trong điều trị cấp cứu các cơn động kinh liên tiếp hoặc động kinh liên tục (trang thái động kinh). Riêng diazepam có thể dùng đường hậu môn để phòng và điều trị co giật do sốt cao kéo dài.

Clobazam và nitrazepam có thể được sử dụng điều trị hỗ trợ đối với một số thể động kinh kháng trị hoặc trong một số trường hợp như: điều trị từng đợt ngắn ngày một vài thể động kinh cường phát vào chu kỳ kinh, điều trị một vài thể động kinh xảy ra khi ngủ đêm.

Một số thuốc khác

Ethosuximid có tác dụng đặc hiệu đối với các cơn vắng ý thức điển hình và cũng có thể dùng điều trị các cơn vắng ý thức không điển hình và các cơn rung giật cơ.

Primidon là loại thuốc chuyển hóa trong cơ thể thành phenobarbital do đó khó phân biệt đặc tính riêng của thuốc này so với phenobarbital.

Pheneturid là loại thuốc phối hợp phenobarbital với phenytoin theo những liều nhất định do đó có thể kê đơn bào chế theo y lệnh của thầy thuốc điều trị.

Một số thuốc mới như Ativan (lorazepam dạng tiêm), zonisamid, losigamon, stiripentol, remacemid, ralitolin, pregabalin và nhiều phân tử mới nữa hiện đang được tiếp tục nghiên cứu trên thế giới.

Tương tác thuốc và tác dụng không mong muốn của thuốc kháng động kinh

Có rất nhiều tương tác giữa các thuốc kháng động kinh là hậu quả của sử dụng nhiều loại thuốc (đa trị liệu). Các tương tác đó thường hay gặp đối với các thuốc kháng động kinh kinh điển hơn là các phân tử mới. Nói chung, cần chú ý tới tác động cảm ứng men của phenobarbital, phenytoin, primidon và carbamazepin cũng như tác động ức chế men của valproat và felbamat.

Cùng với các tác dụng tích cực chủ yếu là cắt được cơn lâm sàng, các thuốc kháng động kinh đều có một số tác dụng không mong muốn nhất định. Các tác dụng đó có thể liên quan đến các phản ứng đặc ứng, liều lượng thuốc, thời gian dùng thuốc và thể trạng người bệnh.

Các phản ứng đặc ứng có thể xảy ra cấp tính, bất ngờ, không phụ thuộc vào liều lượng thuốc, ảnh hưởng tới tiên lượng sinh mạng của người bệnh nên cần phải ngừng sử dụng. Đối với các thuốc kinh điển (như phenytoin, carbamazepin, phenobarbital) và lamotrigin (khi dùng kèm valproat), thường gặp các hội chứng quá mẫn gây sốt, phát ban ngoài da, đau khớp, sưng hạch và nếu không ngừng thuốc, có thể tiến triển sang suy gan - thận hoặc hội chứng Stevens-Johnson hay hội chứng Lyell. Các phản ứng nặng khác bao gồm viêm gan miễn dịch - dị ứng (đối với felbamat, phenytoin, carbamazepin, valproat) và bất sản tủy không hồi phục (với felbamat, carbamazepin). Ở một số người bệnh đã có tiền sử loạn thần, vigabatrin có thể gây loạn thần cấp tính. Rất hiếm gặp viêm tụy do valproat cũng như giảm tiểu cầu thường không rõ triệu chứng. Topiramat cũng có khi gây glôcôm góc hẹp thứ phát.

Các phản ứng không đặc ứng, tùy thuộc vào liều lượng thuốc và thời gian sử dụng, có thể xuất hiện sớm, muộn hoặc lảng lẽ. Các thuốc đã biết như phenobarbital, phenytoin, primidon, benzodiazepin thường ảnh hưởng tới chức năng nhận thức và khả năng rèn tập. Phenytoin có thể gây teo tiêu não. Vigabatrin dùng lâu dài có thể gây hẹp thị trường đồng tâm.

Ngoài ra một số tác dụng không mong muốn khác tùy thuộc vào liều lượng và thời gian sử dụng bao gồm: Hội chứng tiền đình - tiêu não khi quá liều phenytoin hoặc khi tăng quá nhanh liều carbamazepin; hạ natri huyết do oxcarbazepin; bệnh não lú lẫn do tiagabin; thèm ăn nhiều do valproat và vigabatrin; chán ăn do felbamat và topiramat; ảnh hưởng tới thẩm mỹ khi điều trị lâu dài (phenytoin và phenobarbital); đau khớp muộn do phenobarbital.

Một số vấn đề liên quan đến điều trị

Thời kỳ mang thai

Tương tác giữa thai nghén và động kinh là một vấn đề phức tạp và được bàn luận nhiều. Ở phụ nữ có thai, người ta nhận thấy 1/4 số trường hợp, tần số cơn động kinh có xu hướng tăng lên lúc đầu, lúc cuối thai kỳ và ngay sau khi sinh con. Ngoài các nguy cơ đối với thai phụ, các cơn động kinh có thể gây thiếu oxy nhất thời cho thai nhi và gây đẻ non.

Ở người phụ nữ động kinh có thai khi đang điều trị, có thể xem xét sử dụng liều thuốc tối thiểu để ngừa cơn động kinh bằng cách nếu có thể sẽ chuyển đa trị liệu sang đơn trị liệu và nên cho dùng loại thuốc giải phóng kéo dài, theo dõi nồng độ huyết tương của thuốc. Một khác có thể tăng số lần uống thuốc trong ngày. Nếu gia đình có tiền sử gai đôi cột sống, nên tránh dùng valproat và carbamazepin. Người bệnh cũng nên dùng bổ sung acid folic khoảng hai tháng trước khi thụ thai, mỗi ngày 10 mg. Để đề phòng hội chứng chảy máu ở trẻ em sơ sinh bị phơi nhiễm với các thuốc gây cảm ứng men (phenobarbital, phenytoin, carbamazepin, primidon) có thể cho thêm mỗi ngày 10 mg vitamin K bắt đầu từ tuần thụ thai thứ 36. Đồng thời phải cho dùng đều đặn thuốc kháng động kinh cho tới ngày sinh con.

Thời kỳ cho con bú

Các thuốc kháng động kinh nói chung đều được phân bố vào sữa mẹ, tuy nhiên nồng độ thuốc thường thấp hơn so với nồng độ thuốc trong huyết tương người mẹ. Như vậy trẻ nhỏ bú sữa mẹ được cho là an toàn đối với các thuốc kháng động kinh khi người mẹ dùng liều thông thường. Các thuốc như carbamazepin, ethosuximid, phenytoin, valproat thường có thể dùng khi phụ nữ cho con bú. Cần thận trọng đối với phenobarbital và primidon vì các tác dụng không mong muốn. Hiện chưa có nhiều tài liệu về các thuốc kháng động kinh mới liên quan đến vấn đề trẻ bú sữa mẹ.

Giảm liều thuốc và ngừng điều trị

Điều trị động kinh thời gian lâu dài cần được lượng giá định kỳ. Khi người bệnh được ổn định đã lâu, có thể xem xét giảm bớt số lượng các thuốc phối hợp trong đa trị liệu. Thông thường trước tiên có thể giảm hoặc bỏ bớt loại thuốc có hiệu lực thấp nhất, nhất là khi đang kết hợp trên hai loại kháng động kinh. Điều quan trọng là việc thay đổi liều lượng thuốc phải hết sức thận trọng, từng bước và kéo dài trong nhiều tuần.

Đối với trường hợp người bệnh đã không có cơn động kinh từ 2 - 5 năm, có thể cân nhắc việc giảm dần rồi ngừng điều trị. Việc giảm dần liều có thể kéo dài từ 6 đến 18 tháng, đồng thời với việc tiếp tục theo dõi lâm sàng và hình ảnh điện não.

Kết luận

Tiêu chuẩn chủ yếu của hiệu quả điều trị là kiểm soát được tối ưu các cơn động kinh. Trên nguyên tắc, thầy thuốc điều trị phải theo dõi diễn biến lâm sàng trong quá trình người bệnh được dùng thuốc

kháng động kinh. Ngoài việc kiểm tra lâm sàng và điện não đồ, cần theo dõi thường quy các xét nghiệm sinh học, đặc biệt chú ý tới các thông số gan, thận và các chỉ số huyết học. Ở một số trung tâm y tế chuyên khoa có trang thiết bị phù hợp, có thể tiến hành định lượng thuốc kháng động kinh trong huyết tương vài tuần sau khi bắt đầu dùng thuốc và sau đó mỗi năm từ 1 - 2 lần.

SỬ DỤNG HỢP LÝ THUỐC KHÁNG HIV CHO NGƯỜI BỆNH HIV/AIDS

Từ khi đưa các thuốc chống retrovirus (ARV) vào điều trị người bệnh nhiễm HIV tỷ lệ sống sót đã được cải thiện nhiều, tỷ lệ mắc các nhiễm khuẩn cơ hội giảm ở người bị bệnh AIDS. Người được điều trị ARV và được chăm sóc duy trì điều trị có thể sống nhiều năm như một bệnh mạn tính, nhưng không khỏi bệnh. Mục đích điều trị là làm ức chế sự nhân lên của virus trong máu, tạo phục hồi hệ thống miễn dịch, cải thiện chất lượng sống.

Có nhiều loại thuốc ARV tấn công virus bằng nhiều đường khác nhau. Vì lý do đó, điều trị ngày nay bao giờ cũng phối hợp nhiều thuốc. Các thuốc được dùng phổ biến nhất gồm 3 loại: Các thuốc nucleosid ức chế enzym sao chép ngược (NRTI), các thuốc không phải nucleosid ức chế enzym sao chép ngược (NNRTI) và các thuốc ức chế protease. Một loại thuốc mới - thuốc ức chế đường vào (entry inhibitors) - ngăn cản HIV vào tế bào T là điều tối quan trọng để duy trì đáp ứng miễn dịch của người bệnh. Tất cả các thuốc chống retrovirus đều có tác dụng không mong muốn khác nhau và ảnh hưởng đến cách dùng thuốc thế nào và người bệnh uống thuốc như thế nào.

Vẫn đề kháng thuốc rất quan trọng. Khi số lượng virus rất cao trong máu, như lúc bắt đầu điều trị đòi hỏi phải tuân thủ dùng thuốc đều. Nếu quên uống một vài liều ở giai đoạn này, nguy cơ phát triển virus kháng thuốc cao hơn rất nhiều so với sau 6 tháng điều trị đều. Để ngăn phát triển virus kháng thuốc, đòi hỏi phải tuân thủ dùng thuốc ít nhất ở mức 95% trong thời gian điều trị và đặc biệt trong 6 tháng đầu. Điều này rất khó thực hiện. Khi bị kháng thuốc, phác đồ điều trị bậc 1 không còn tác dụng, người bệnh bắt đầu bị nhiễm khuẩn cơ hội và truyền virus kháng thuốc sang người khác. Lúc đó phải thay sang phác đồ bậc 2 (hàng 2) đắt tiền hơn nhiều và có các tác dụng không mong muốn khác phác đồ trước.

Khi nào bắt đầu liệu pháp ARV ở người lớn và thiếu niên: Sau khi được xác định chẩn đoán (theo Việt Nam): Mẫu huyết thanh dương tính cả 3 lần với 3 loại sinh phẩm khác nhau. Tổ chức Y tế thế giới (WHO) nhấn mạnh tầm quan trọng dùng các thông số lâm sàng để quyết định khi nào thì bắt đầu cho điều trị. Tuy vậy, phân loại lâm sàng để quyết định bắt đầu điều trị và giám sát liệu pháp ART được tốt hơn nếu có thêm thông tin về số lượng tế bào CD₄ lúc bắt đầu và sau này điều trị.

Chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS được thực hiện theo *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS (Ban hành kèm theo Quyết định số 3003/QĐ-BYT ngày 19/8/2009 của Bộ trưởng Bộ Y tế)* và Quyết định số 4139/QĐ-BYT ngày 02/11/2011 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc sửa đổi, bổ sung một số nội dung trong "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS" ban hành kèm theo Quyết định số 3003/QĐ-BYT ngày 19/8/2009 của Bộ trưởng Bộ Y tế.

Chuyên đề *Sử dụng hợp lý thuốc kháng HIV cho người bệnh HIV/AIDS* trong *Dược thư quốc gia Việt Nam* được biên soạn ngắn gọn dựa trên các hướng dẫn chuyên môn của Bộ Y tế, với mong muốn giúp thầy thuốc và cán bộ y tế có tài liệu tham khảo trong công tác sử dụng các thuốc kháng HIV cho người bệnh HIV/AIDS.

A. ĐIỀU TRỊ CHO NGƯỜI LỚN NHIỄM HIV

1. ĐIỀU TRỊ BẰNG THUỐC KHÁNG HIV (Điều trị ARV)

1. Các nhóm thuốc ARV được sử dụng tại Việt Nam

Nhóm ức chế enzym sao chép ngược nucleosid và nucleotid (NRTI).

Nhóm ức chế enzym sao chép ngược không phải là nucleosid (NNRTI).

Nhóm ức chế enzym protease (PI).

1.1. Nhóm ức chế enzym sao chép ngược nucleosid và nucleotid (NRTI)

Abacavir (ABC)	Zidovudin (AZT)
Didanosin (ddI)	Stavudin (d4T)
Lamivudin (3TC)	Tenofovir (TDF)

1.2. Thuốc ức chế enzym sao chép ngược non-nucleosid (NNRTI)

Efavirenz (EFV)
Nevirapine (NVP)

1.3. Thuốc ức chế protease (PI)

Atazanavir + Ritonavir (ATV/r)
Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)
Ritonavir (RTV)

Các loại thuốc ARV không nên kết hợp với nhau

Không nên kết hợp d4T với AZT (vì có hiện tượng đối kháng), hoặc d4T kết hợp với ddI (didanosin), hoặc ddI với ddc (zalcitabin) hoặc d4T với ddc hoặc ddc với 3TC (lamivudin) vì sẽ làm tăng độc tính của thuốc và gây nhiều phản ứng phụ.

Khi dùng 3 loại thuốc ARV:

Không nên kết hợp các thuốc tenofovir với lamivudin và với abacavir, hoặc tenofovir với lamivudin và với didanosin vì làm xuất hiện chứng đột biến kháng thuốc K65R và làm điều trị thất bại vì ức chế virus rất sớm và tỷ lệ thất bại rất cao.

Không kết hợp tenofovir với didanosin và bất kỳ loại thuốc ức chế enzym sao chép ngược không thuộc nhóm nucleosid (NNRTI) vì có tỷ lệ cao thất bại ức chế HIV.

Thuốc ddI nên dùng cho phác đồ điều trị thứ 2.

Không kết hợp nelfinavir với ritonavir.

Xem hướng dẫn chi tiết về sử dụng các thuốc ARV trong các chuyên luận riêng.

2. Tiêu chuẩn bắt đầu điều trị ARV

Người nhiễm HIV có số lượng tế bào TCD4 ≤ 350 tế bào/mm³ không phụ thuộc giai đoạn lâm sàng hoặc

Người nhiễm HIV ở giai đoạn lâm sàng 3, 4, không phụ thuộc số lượng tế bào TCD4.

3. Các phác đồ điều trị ARV bậc một

3.1. Phác đồ chính

TDF + 3TC + EFV hoặc TDF + 3TC + NVP

Chỉ định: Sử dụng một trong hai phác đồ này cho tất cả các người bệnh bắt đầu điều trị ARV.

3.1.1. Phác đồ TDF + 3TC + EFV

Liều lượng và cách sử dụng:

TDF: Liều lượng 300 mg uống 1 lần/ngày.

3TC: Liều lượng 300 mg uống 1 lần/ngày.

EFV: Liều lượng 600 mg uống 1 lần/ngày vào buổi tối.

Xét nghiệm creatinin/dộ thanh thải creatinin trước khi điều trị và định kỳ 6 tháng/lần. Điều chỉnh liều khi người bệnh có suy thận, cụ thể như sau:

Bảng 1. Độ thanh thải creatinin và liều TDF

Độ thanh thải creatinin và liều TDF			
> 50 ml/phút	30 - 49 ml/phút	10 - 29 ml/phút	< 10 ml/phút
Ngày uống 1 lần 1 viên TDF 300 mg	Hai ngày uống 1 lần 1 viên TDF 300 mg	3 - 4 ngày uống 1 lần 1 viên TDF 300 mg (tuần 2 viên)	Không có chỉ định điều trị

3.1.2. Phác đồ TDF + 3TC + NVP

Liều lượng và cách sử dụng:

TDF: Liều lượng 300 mg uống 1 lần/ngày.

3TC: Liều lượng 300 mg 1 lần/ngày.

NVP: Liều lượng 200 mg × 1 lần/ngày trong 2 tuần, sau đó tăng lên 2 lần/ngày.

Uống thuốc cách nhau 12 giờ, có thể uống thuốc lúc đói hoặc lúc no.

Xét nghiệm ALT trước điều trị, sau 1 tháng và sau đó 6 tháng/lần.

Thận trọng khi sử dụng NVP trên người bệnh có ATL > 2,5 lần trị số bình thường, người bệnh điều trị lao phác đồ có rifampicin, phụ nữ có CD4 > 250 tế bào/mm³.

Xét nghiệm creatinin/dộ thanh thải creatinin trước khi điều trị và định kỳ 6 tháng/1 lần và điều chỉnh liều khi người bệnh có suy thận (như trên).

3.2. Phác đồ thay thế

AZT + 3TC + EFV hoặc AZT + 3TC + NVP

Chỉ định: Sử dụng một trong hai phác đồ này khi người bệnh có chống chỉ định với TDF.

3.2.1. Phác đồ AZT + 3TC + EFV

Liều lượng và cách sử dụng:

AZT: Liều lượng 300 mg, 2 lần/ngày.

3TC: Liều lượng 150 mg, 2 lần/ngày.

EFV: Liều lượng 600 mg, 1 lần/ngày vào buổi tối.

Uống AZT + 3TC cách nhau 12 giờ, EFV vào buổi tối. Không dùng EFV cùng thức ăn có nhiều chất béo.

Xét nghiệm Hgb trước điều trị, sau 1 tháng và sau đó 6 tháng/lần hoặc khi nghỉ ngơi có thiếu máu.

Không bắt đầu điều trị phác đồ này cho người bệnh khi Hgb < 80 g/lít và/hoặc phụ nữ có thai trong 3 tháng đầu. Không dùng EFV cho người bệnh tâm thần (hiện tại hoặc tiền sử).

3.2.2. Phác đồ AZT + 3TC + NVP

Liều lượng và cách sử dụng:

AZT: Liều lượng 300 mg 2 lần/ngày.

3TC: Liều lượng 150 mg 2 lần/ngày.

NVP: Liều lượng 200 mg 1 lần/ngày, trong 2 tuần, sau đó tăng lên 2 lần/ngày.

Uống AZT + 3TC cách nhau 12 giờ, có thể uống lúc đói hoặc lúc no.

Xét nghiệm ALT trước điều trị, sau 1 tháng và sau đó 6 tháng/lần.

Thận trọng khi sử dụng NVP trên người bệnh có ATL > 2,5 lần trị số bình thường, người bệnh điều trị lao phác đồ có rifampicin, phụ nữ có CD4 > 250 tế bào/mm³.

Xét nghiệm creatinin/dộ thanh thải creatinin trước khi điều trị và định kỳ 6 tháng/1 lần và điều chỉnh liều khi người bệnh có suy thận (như trên).

4. Tác dụng không mong muốn (ADR) của các thuốc ARV và xử trí

Phân loại mức độ tác dụng không mong muốn của các thuốc ARV và xử trí (xem trong các chuyên luận riêng).

4.1. Tác dụng không mong muốn nhẹ của thuốc ARV:

Xuất hiện sớm và có thể tự khỏi.

Bảng 2. Những tác dụng không mong muốn nhẹ của các thuốc ARV và xử trí

Các triệu chứng	Xử trí
Buồn nôn	Nên uống thuốc cùng với thức ăn.
Tiêu chảy	Bù nước và điện giải. Có thể sử dụng loperamid.
Đau đầu	Dùng paracetamol. Nếu liên tục trong 2 tuần cần khám lại.
Mệt mỏi	Thường chỉ kéo dài 4 - 6 tuần, nếu lâu hơn cần thăm khám lại.

Khó chịu ở bụng	Nếu xuất hiện liên tục cần khám lại.
Nỗi mẩn nhẹ	Điều trị bằng thuốc kháng histamin. Nếu nặng, xem xét khả năng có phản ứng quá mẫn với thuốc.
Buồn ngủ	Uống thuốc trước khi đi ngủ.
Mát ngủ	Có thể dùng thuốc hỗ trợ. Nếu người bệnh mất ngủ nhiều do EFV, có thể chuyển EFV sang uống buổi sáng nhưng không nên sử dụng máy móc hoặc lái xe.
Ác mộng, chóng mặt	Thường xảy ra khi uống EFV và kéo dài không quá 3 tuần.

4.2. Xử trí một số tác dụng không mong muốn chủ yếu trong điều trị ARV bậc 1

4.2.1. Thiếu máu do AZT

Thiếu máu thường xảy ra trong 4 - 6 tuần đầu sử dụng AZT.

Cần loại trừ các nguyên nhân khác gây ra thiếu máu hoặc suy tuỷ.

Bảng 3. Xác định mức độ thiếu máu và xử trí

Mức độ	Hgb (g/lít)	Xử trí
Mức độ 1 (Nhẹ)	80 - 94	Tiếp tục dùng AZT. Bổ sung vi chất: Vitamin B ₁₂ , viên sắt, acid folic, tư vấn về chế độ ăn.
Mức độ 2 (Trung bình)	70 - 79	Xét nghiệm công thức máu lại sau 1, 3 tháng. Nếu tình trạng người bệnh ổn định hoặc cải thiện thì tiếp tục dùng AZT và tư vấn về khẩu phần ăn thích hợp.
Mức độ 3 (Nặng)	65 - 69	Thay AZT bằng d4T hoặc TDF sau khi loại trừ các nguyên nhân khác có thể gây thiếu máu hoặc suy tuỷ.
Mức độ 4 (Nặng đe dọa tính mạng)	Hgb < 65	Truyền khôi phục cầu hoặc máu toàn phần. Bổ sung vi chất, vitamin B ₁₂ , viên sắt, acid folic.

4.2.2. Phát ban do NVP

Thường xảy ra trong 2 - 8 tuần đầu điều trị.

Theo dõi người bệnh chặt chẽ và đánh giá mức độ phát ban. Tư vấn cho người bệnh đến tái khám ngay khi phát ban nặng lên, hoặc phát ban kèm theo triệu chứng toàn thân như sốt, mệt mỏi,...

Điều trị triệu chứng, sử dụng kháng histamin hoặc steroid tùy mức độ và theo dõi chặt chẽ diễn biến lâm sàng và xét nghiệm ALT.

Bảng 4: Xử trí về điều trị ARV theo mức độ phát ban

Mức độ	Biểu hiện	Xử trí
Mức độ 1 (Nhẹ)	Ban đỏ, không kèm theo các triệu chứng khác	Tiếp tục NVP, có thể trì hoãn việc tăng liều NVP thêm vài ngày đến khi tình trạng phát ban được cải thiện (chú ý không nên sử dụng NVP 200 mg/ngày quá 3 tuần).
Mức độ 2 (Trung bình)	Ban sần lan tỏa hoặc bong tróc da khô khu trú	
Mức độ 3 (Nặng)	Ban đỏ toàn thân hoặc bọng nước phồng rộp hoặc tróc da ướt	Ngừng dùng ngay NVP. Tiếp tục uống 2 thuốc còn lại trong 7 ngày sau đó thay NVP bằng EFV nếu phát ban đã cải thiện hoặc Nếu sau 7 ngày phát ban chưa cải thiện hoàn toàn, nên ngừng tiếp 2 thuốc còn lại. Khi người bệnh hồi phục, thay NVP bằng EFV và tiếp tục dùng hai thuốc còn lại.

Mức độ 4 (Nặng đe dọa tính mạng)	Tồn thương cá niêm mạc và các hốc tự nhiên, hội chứng Steven-Johnson, ban đỏ đa dạng	Ngừng toàn bộ các thuốc, nhập viện hoặc chuyển tuyến. Chỉ điều trị ARV lại khi người bệnh hoàn toàn hồi phục. Thay NVP bằng EFV hoặc TDF hoặc LPV/r.
-------------------------------------	--	--

4.2.3. Nhiễm độc gan do NVP

Xét nghiệm ALT trước khi điều trị. Xét nghiệm HBsAg và anti HCV nếu có điều kiện.

Các biểu hiện: ALT tăng cao, có thể kèm hoặc không kèm theo các triệu chứng lâm sàng như phát ban, sốt, khó chịu, nôn, buồn nôn, hoàng đản, đau bụng. Hay gặp nhất sau khi điều trị ARV được vài tuần đến vài tháng,

Nguy cơ nhiễm độc gan cao ở (1) phụ nữ mang thai có CD4 > 250 tế bào/mm³, (2) người bệnh có ALT trước điều trị cao, (3) người bệnh đồng nhiễm HIV và viêm gan B hoặc C và (4) người bệnh lao đang điều trị bằng phác đồ có rifampicin.

Theo dõi chặt chẽ chức năng gan đối với người bệnh sử dụng NVP, đặc biệt là đối với người bệnh có yếu tố nguy cơ nói trên.

Bảng 5. Xử trí điều trị ARV theo mức độ ALT

Mức độ	ALT	Xử trí
Mức độ 1 (Nhẹ)	Tăng 1,25 - 2,50 lần so với bình thường	Tiếp tục sử dụng NVP. Theo dõi chặt chẽ ALT 2 tuần/lần.
Mức độ 2 (Trung bình)	Tăng 2,5 - 5 lần so với bình thường	
Mức độ 3 (Nặng)	Tăng 5 - 10 lần so với bình thường	NGƯỜNG ngay NVP. Tiếp tục uống 2 thuốc còn lại trong 7 ngày sau đó thay NVP bằng EFV nếu ALT đã cải thiện hoặc Nếu như ALT vẫn chưa cải thiện thì ngừng tiếp 2 thuốc còn lại. Chỉ điều trị lại ARV và thay NVP bằng EFV khi ALT đã cải thiện.
Mức độ 4 (Nặng đe dọa tính mạng)	Tăng > 10 lần so với bình thường	Kết hợp chặt chẽ giữa ALT và lâm sàng để có quyết định phù hợp. Có thể ngừng toàn bộ các thuốc, nhập viện hoặc chuyển tuyến. Tùy từng trường hợp có thể bắt đầu điều trị lại ARV và thay NVP bằng EFV, hoặc TDF hoặc LPV/r.

4.2.4. Các tác dụng không mong muốn khác và xử trí

Bảng 6. Các tác dụng không mong muốn khác và xử trí

Thuốc ARV	Độc tính, ADR hay gặp	Xử trí
TDF	Độc tính với thận Ảnh hưởng lên sự phát triển xương	Giảm liều khi có suy thận. Thay TDF bằng AZT hoặc ABC. Tránh sử dụng cho PNMT và trẻ em.

EFV	Nhiễm độc nặng dai dẳng hệ thần kinh trung ương. Có thể gặp chứng vú to ở nam	Thay EFV bằng NVP hoặc TDF hoặc LPV/r.
	Phát ban, ngộ độc gan	Tương tự như đối với NVP. Mức độ 3, 4: thay EFV bằng TDF hoặc LPV/r.
	Gây dị dạng thai ở phụ nữ mang thai	Không sử dụng EFV trong 3 tháng đầu. (xem phần sử dụng ARV cho phụ nữ mang thai).

5. Thất bại điều trị ARV và các phác đồ bậc hai

5.1. Theo dõi kết quả trong 6 tháng đầu điều trị

Các tháng đầu của liệu pháp ARV có tính quyết định. Cải thiện lâm sàng và sinh học không phải bao giờ cũng rõ và có thể xuất hiện nhiễm độc. Úc chế virus nhân lên và phục hồi miễn dịch phải có thời gian. Tăng cân cũng không phải có ngay, nhất là những người già nhiều do nhiễm khuẩn cơ hội. Khi chưa thấy có cải thiện rõ lúc đầu điều trị ARV không có nghĩa là có đáp ứng xấu đối với điều trị. Khi chức năng miễn dịch phục hồi, tình trạng bệnh có thể nặng lên (thí dụ bệnh lao tái phát), không phải do điều trị thất bại mà là hệ miễn dịch được phục hồi. Hội chứng viêm do phục hồi miễn dịch (Hội chứng IRIS: Immune reconstitution inflammatory syndrome).

5.2. Nhiễm độc sớm của liệu pháp ARV

Nhiễm độc do dùng phác đồ bậc 1 có thể xếp thành 2 loại: Nhiễm độc sau vài tuần hoặc tháng và nhiễm độc muộn hơn. Nhiễm độc sớm hay gặp và có tiềm năng nặng gồm có mẫn cảm với các thuốc NNRTI (EFV và NVP) thông thường xuất hiện trong vài tuần đầu điều trị. Nếu không được phát hiện sớm, có thể gây tử vong (xem thêm trong chuyên luận riêng).

5.3. Đánh giá thất bại điều trị

Phải hết sức thận trọng khi đánh giá thất bại điều trị: Quá sớm hoặc quá muộn đều ảnh hưởng đến tiên lượng bệnh.

Chi xem xét thất bại điều trị khi người bệnh đã uống ARV đúng phác đồ 3 thuốc trong ít nhất 6 tháng, người bệnh tuân thủ tốt. Các biểu hiện xuất hiện trong vòng 6 tháng sau khi bắt đầu điều trị ARV thường là nhiễm trùng cơ hội, hội chứng viêm phục hồi miễn dịch hoặc các tác dụng không mong muốn của thuốc.

Tiêu chuẩn đánh giá thất bại điều trị:

Bảng 7. Tiêu chuẩn đánh giá thất bại điều trị ARV

Thất bại về lâm sàng	Xuất hiện mới hoặc tái phát các bệnh lý giai đoạn lâm sàng 4 sau điều trị ít nhất 6 tháng ^{a, b} .
Thất bại về miễn dịch học ^c	CD4 giảm xuống bằng hoặc dưới mức CD4 ban đầu trước điều trị, hoặc CD4 giảm dưới một nửa so với mức CD4 cao nhất đạt được (nếu biết giá trị này), hoặc CD4 dưới 100 tế bào/mm ³ máu liên tục trong 1 năm liền không tăng.
Thất bại về virus học ^d	Tài lượng virus đo được trên 5 000 phiên bản/ml.

Ghi chú:

(a) Một số bệnh lý giai đoạn lâm sàng 4 như lao hạch, lao màng phổi, nấm candida thực quản, viêm phổi tái phát không được coi là chỉ điểm thất bại điều trị. Điều trị các bệnh lý này, nếu người bệnh đáp ứng tốt, tiếp tục phác đồ bậc 1.

(b) Một số bệnh lý giai đoạn lâm sàng 3 (như lao phổi, nhiễm vi khuẩn nặng) có thể là chỉ điểm của thất bại điều trị. Lao xuất hiện sau 6 tháng điều trị ARV được coi là thất bại điều trị khi đi kèm với thất bại về miễn dịch học hoặc thất bại về virus học. Nếu không

thực hiện được các xét nghiệm này, xem xét thất bại điều trị nếu người bệnh có các bệnh lý khác thuộc giai đoạn lâm sàng 3, 4 hoặc người bệnh bị lao lan tỏa.

(c) Các bệnh lý kèm theo thường làm giảm tạm thời số CD4; điều trị các bệnh lý này trước, làm xét nghiệm CD4 khi tình trạng người bệnh đã ổn định.

(d) Đo tải lượng virus là xét nghiệm chính xác nhất để khẳng định hoặc loại trừ thất bại điều trị. Thay đổi phác đồ khi tải lượng virus > 5 000 phiên bản/ml trong hai lần xét nghiệm cách nhau ít nhất 1 tháng.

5.4. Lựa chọn phác đồ bậc hai

Bảng 8. Lựa chọn phác đồ bậc 2

Đang dùng phác đồ bậc 1	Chuyển sang phác đồ bậc 2		
TDF + 3TC + NVP/EFV	AZT + 3TC	+	LPV/r hoặc ATV/r
AZT + 3TC + NVP/EFV	TDF + 3TC	+	

5.4.1 Liều dùng và cách dùng của các thuốc phác đồ bậc 2

Tenofovir: 300 mg uống 1 lần/ngày.

Abacavir: 300 mg uống 2 lần/ngày, cách nhau 12 giờ hoặc 600 mg uống 1 lần/ngày.

Didanosin: cân nặng < 60 kg: 250 mg/ngày; cân nặng ≥ 60 kg: 400 mg/ngày.

Lopinavir/ritonavir: 400 mg/100 mg uống 2 lần/ngày, cách nhau 12 giờ. LPV/r viên nang nên uống khi no; LPV/r viên nén có thể uống lúc đói hoặc lúc no.

Atazanavir/ritonavir: 300 mg/100 mg uống 1 lần/ngày.

Lamivudin và zidovudin: Liều lượng và cách dùng như trong phác đồ bậc một.

5.4.2. Độc tính của một số thuốc ARV trong phác đồ bậc hai và cách xử trí

Bảng 9. Độc tính của một số thuốc ARV trong phác đồ bậc hai và cách xử trí

Thuốc ARV	Độc tính, ADR hay gặp	Xử trí
TDF	Độc tính với thận.Ảnh hưởng lên sự phát triển xương.	Giảm liều khi có suy thận. Thay TDF bằng ABC. Tránh sử dụng cho PNMT và trẻ em.
LPV/r	Viêm gan.	Đánh giá mức độ tăng men gan. Tăng mức độ 1, 2: tiếp tục phác đồ và theo dõi; tăng mức độ 3: Thay NVP bằng EFV (nếu có); tăng mức độ 4: Ngừng ARV và theo dõi; khi hồi phục có thể bắt đầu lại ARV, thay LPV/r bằng một thuốc PI khác.
	Rối loạn chuyển hóa mỡ: Tích tụ mỡ (nội tạng, vú, cổ); tăng lipid máu; rối loạn chuyển hóa glucose (dái tháo đường kháng insulin, tăng nguy cơ mắc bệnh tim mạch, viêm tuy).	Tăng cholesterol và triglycerid mức độ 1 hoặc 2 - áp dụng chế độ ăn kiêng, tập luyện, theo dõi; tăng mức độ 3 hoặc 4 - cho dùng các thuốc fibrate (fenofibrat 600 mg, dùng 1 - 2 lần/ngày); điều trị tăng cholesterol bằng các thuốc statin (tránh dùng simvastatin và lovastatin do có tương tác thuốc).

	Tăng bilirubin gián tiếp trong máu.	Thường không có triệu chứng, hoặc gây vàng mắt nhẹ mà không tăng ALT. Thay ATV bằng một PI khác.
ATV/r	Rối loạn chuyển hóa mỡ: Tích tụ mỡ (nội tạng, vú, cổ); tăng lipid máu; rối loạn chuyển hóa glucose (dái tháo đường kháng insulin, tăng nguy cơ mắc bệnh tim mạch, viêm tuy).	Xử trí tương tự như đối với rối loạn chuyển hóa mỡ do LPV/r
	Blóc nhĩ thất độ 1 (PR kéo dài trên điện tim).	Sử dụng thận trọng ở người bệnh có rối loạn dẫn truyền tim tiệm tàng hoặc người bệnh sử dụng đồng thời các thuốc gây PR kéo dài.

5.4.3. Theo dõi người bệnh điều trị phác đồ bậc 2

Đảm bảo tuân thủ điều trị.

Theo dõi các tương tác thuốc khi dùng LPV/r.

Đánh giá đáp ứng về lâm sàng và miễn dịch (CD4) tương tự như đối với phác đồ bậc 1.

6. Điều trị ARV ở các đối tượng đặc biệt

6.1. Điều trị ARV cho người bệnh lao/HIV

Người bệnh lao/HIV luôn có nguy cơ tử vong cao hơn những người nhiễm HIV không bị lao, do vậy cần được chỉ định điều trị ARV kịp thời.

Cần tư vấn về việc uống nhiều loại thuốc, lưu ý vấn đề tương tác giữa các thuốc ARV với các thuốc chống lao như rifampicin và nguy cơ ngộ độc gan.

6.1.1. Bắt đầu điều trị ARV trên người bệnh mắc lao đồng nhiễm HIV

Bảng 10. Các phác đồ bậc 1 cho người bệnh lao/HIV bắt đầu điều trị ARV

a. Người bệnh đang điều trị lao phác đồ có rifampicin và bắt đầu điều trị ARV:
Phác đồ chính: AZT hoặc d4T + 3TC + EFV
Phác đồ thay thế:
Khi không có EFV, hoặc phụ nữ có thai trong 3 tháng đầu và CD4 < 250 tế bào/mm ³ : AZT hoặc d4T + 3TC + NVP
Phụ nữ có thai 3 tháng đầu và CD4 > 250 tế bào/mm ³ : AZT + 3TC + NVP và theo dõi chặt chẽ tác dụng không mong muốn NVP hoặc AZT + 3TC + ABC hoặc AZT + 3TC + LVP 400 mg/ RTV 400 mg.
Người bệnh không sử dụng được NVP và EFV: AZT + 3TC + TDF
Lưu ý: Tránh sử dụng phác đồ này cho phụ nữ có thai, nếu có thể
Liều lượng và cách dùng giống như người nhiễm HIV không mắc lao, trừ RTV tăng lên từ 100 mg lên 400 mg.
b. Người bệnh đang điều trị lao giai đoạn không có rifampicin: Lựa chọn phác đồ bậc 1 giống như người nhiễm HIV không mắc lao.

6.1.2. Người bệnh đang điều trị ARV mắc lao

Người bệnh đang điều trị ARV mắc lao có thể do hội chứng viêm phục hồi miễn dịch (trong 6 tháng đầu điều trị) hoặc do mắc lao mới, hoặc thất bại điều trị.

6.1.2.1. Người bệnh đang điều trị ARV mắc lao

Điều trị lao theo hướng dẫn điều trị lao quốc gia. Điều chỉnh các thuốc trong phác đồ điều trị ARV nếu cần.

Bảng 11. Điều trị ARV cho người bệnh đang điều trị lao có rifampicin

Phác đồ điều trị ARV hiện tại	Phác đồ điều trị ARV khi người bệnh mắc lao điều trị phác đồ có rifampicin
Phác đồ điều trị ARV bậc 1	
d4T hoặc AZT + 3TC + EFV	Tiếp tục phác đồ có EFV
d4T hoặc AZT + 3TC + NVP	<ul style="list-style-type: none"> - Thay NVP bằng EFV - Nếu không có EFV, hoặc người bệnh có thai, hoặc không dung nạp EFV, tiếp tục điều trị với phác đồ cũ có NVP liều thông thường nhưng khám lâm sàng và theo dõi men gan chặt chẽ định kỳ 2 tuần/lần, hoặc - Thay sang phác đồ: AZT + 3TC + TDF
Phác đồ điều trị ARV bậc 2	
2 NRTI + LPV/r	Chuyển sang hoặc tiếp tục (nếu đang sử dụng) phác đồ bậc 2 có LVP 400 mg/RTV 400 mg

Nếu tình trạng của người bệnh nặng và không thể tiếp tục các thuốc ARV, ngừng tạm thời điều trị ARV để điều trị lao. Khi người bệnh ổn định, bắt đầu điều trị lại ARV bằng phác đồ đang dùng trước đó, lưu ý tương tác thuốc (Phụ lục 5).

Sau khi kết thúc điều trị rifampicin, có thể cân nhắc sử dụng lại NVP và dùng ngay liều NVP 200 mg x 2 lần/ngày.

6.1.2.2. *Chỉ định phác đồ bậc 2 cho người bệnh lao đang điều trị ARV phác đồ bậc 1 có thắt bại điều trị*

Phác đồ bậc 2 khi điều trị phác đồ lao có rifampicin tương tự như phác đồ cho người bệnh không mắc lao và tăng liều ritonavir: LVP 400 mg/RTV 400 mg.

Theo dõi chặt chẽ lâm sàng và xét nghiệm để phát hiện nhiễm độc gan.

6.2. Điều trị ARV cho người bệnh đồng nhiễm HIV và viêm gan B, C

Tiêu chuẩn điều trị ARV trên người bệnh viêm gan B và C cũng giống như đối với các người bệnh khác.

Lưu ý các vấn đề tương tác thuốc và ngộ độc gan để lựa chọn phác đồ ARV cho phù hợp.

6.2.1. *Điều trị ARV cho người bệnh đồng nhiễm HIV với viêm gan B*

6.2.1.1. *Lựa chọn phác đồ điều trị ARV cho người bệnh đồng nhiễm HIV với viêm gan B*

Phác đồ điều trị: TDF + 3TC + EFV

Một số lưu ý:

EFV là lựa chọn tốt nhất để điều trị cho người bệnh đồng nhiễm HIV/viêm gan B hoặc khi có biểu hiện lâm sàng viêm gan hoặc men gan tăng.

Khi không có EFV, sử dụng NVP khi người bệnh có men gan cao nhung phải theo dõi chặt chẽ.

6.2.1.2. *Xử trí đợt bùng phát viêm gan B khi đang điều trị ARV*

Đợt bùng phát viêm gan B (VGB) dễ xảy ra trên người bệnh đồng nhiễm HIV/VGB trong vài tháng đầu tiên điều trị ARV, có thể là biểu hiện của hội chứng viêm phục hồi miễn dịch, hoặc do ngừng ARV có tác dụng điều trị viêm gan B (3TC, TDF).

Biểu hiện: Men gan tăng cao và nhanh, kèm theo các triệu chứng của viêm gan cấp (mệt mỏi, đau bụng, vàng da). Đôi khi khó chẩn đoán phân biệt với ngộ độc gan do ARV.

Nếu men gan tăng mức độ 3 và tình trạng người bệnh ổn định, tiếp tục điều trị ARV, sử dụng các thuốc ít độc hơn với gan như EFV; theo dõi chặt chẽ men gan (2 tuần/lần) và các dấu hiệu lâm sàng. Cần theo dõi chặt chẽ người bệnh đồng nhiễm HIV/VGB khi phải

ngừng các thuốc ARV trong đó có 3TC, TDF.

6.2.2. *Điều trị ARV cho người bệnh đồng nhiễm HIV với viêm gan C*

Điều trị giống như người nhiễm HIV không mắc viêm gan C, tốt nhất sử dụng phác đồ có EFV.

Lưu ý khi sử dụng ARV trên người bệnh đồng nhiễm viêm gan C: Các thuốc điều trị ARV không có tác dụng điều trị viêm gan C.

Điều trị viêm gan C nếu có điều kiện bằng interferon, ribavirin (RBV). Nồng độ AZT tăng khi sử dụng đồng thời AZT và RBV; theo dõi chặt chẽ độc tính AZT. Người bệnh đáp ứng tốt với điều trị viêm gan C khi số CD4 trên 200 tế bào/mm³.

6.2.3. *Điều trị ARV trên người bệnh có ALT ban đầu cao hoặc không biết tình trạng nhiễm viêm gan B, C*

Xét nghiệm men gan theo quy định cho tất cả các người bệnh trước khi bắt đầu điều trị ARV.

Xét nghiệm HBsAg, anti-HCV trước điều trị hoặc khi men gan tăng, nếu có điều kiện.

Khi men gan tăng, biết hoặc không biết tình trạng nhiễm viêm gan B, C, nên sử dụng phác đồ có EFV.

6.3. Điều trị ARV cho người nghiện chích ma túy

Phác đồ điều trị ARV cho người nhiễm HIV nghiện chích ma túy

Lựa chọn phác đồ bậc 1 tương tự như các người bệnh khác.

Phác đồ chính: AZT hoặc d4T + 3TC + NVP

Phác đồ thay thế: AZT hoặc d4T + 3TC + EFV

Lưu ý:

Xét nghiệm HBsAg và anti-HCV nếu có điều kiện trước khi điều trị ARV. Nếu người bệnh có men gan tăng và hoặc có HBsAg và hoặc anti-HCV (+): xem phần điều trị ARV cho người bệnh đồng nhiễm HIV, viêm gan B, C.

EFV/NVP làm giảm nồng độ methadon trên người bệnh đang điều trị methadon dễ gây hội chứng cai. Xem xét tăng liều methadon.

Lựa chọn phác đồ bậc 2 tương tự như các người bệnh khác, lưu ý LPV, RTV làm giảm nồng độ methadon gây ra hội chứng cai ở những người bệnh đang điều trị methadon.

II. ĐIỀU TRỊ ARV Ở PHỤ NỮ MANG THAI VÀ DỰ PHÒNG LÂY TRUYỀN HIV TỪ MẸ SANG CON

Nguyên tắc

Cần phát hiện sớm tình trạng nhiễm HIV ở phụ nữ mang thai (PNMT) để áp dụng các biện pháp can thiệp dự phòng lây truyền HIV từ mẹ sang con (DPLTM), bao gồm dự phòng bằng ARV, dùng sữa thay thế cho con và giới thiệu các dịch vụ chăm sóc và điều trị sau sinh.

PNMT nhiễm HIV cần được hội chẩn với cơ sở chăm sóc và điều trị HIV/AIDS để xem xét điều trị bằng ARV hay điều trị DPLTM. PNMT được ưu tiên điều trị ARV khi đủ tiêu chuẩn; quá trình chuẩn bị sẵn sàng điều trị có thể rút ngắn để việc dự phòng bằng ARV kịp thời và hiệu quả.

Cần sử dụng phác đồ DPLTM hiệu quả nhất. Người phụ nữ sau khi sinh cần được đánh giá lại về lâm sàng và miễn dịch để xem xét chỉ định điều trị ARV. Nếu không có chỉ định, điều trị ARV được dừng lại hoàn toàn; nếu có chỉ định, sử dụng phác đồ ARV phù hợp như người lớn khác.

1. Điều trị ARV cho phụ nữ mang thai nhiễm HIV

Điều trị ARV: Sử dụng lâu dài các thuốc ARV để điều trị cho PNMT nhiễm HIV cũng như dự phòng lây truyền HIV từ mẹ sang con.

1.1. Bắt đầu điều trị ARV cho PNMT

1.1.1. *Chỉ định điều trị ARV cho PNMT*

Tiêu chuẩn chỉ định điều trị ARV cho PNMT nhiễm HIV như tiêu chuẩn chỉ định điều trị ARV cho người lớn nhiễm HIV.

1.1.2. Phác đồ điều trị ARV cho PNMT nhiễm HIV

Phác đồ ưu tiên: AZT + 3TC + NVP

Sử dụng trong suốt thời gian mang thai, trong khi sinh và sau khi sinh. Liều dùng của các thuốc ARV cho PNMT giống như ở người nhiễm HIV người lớn khác.

Theo dõi chặt chẽ chức năng gan, nhất là ở PNMT có CD4 từ 250 đến 350 tế bào/mm³. Xét nghiệm ALT lúc bắt đầu điều trị, 2 tuần một lần trong tháng đầu tiên, 1 tháng 1 lần từ tháng thứ 2 đến tháng thứ 4, và sau đó từ 1 đến 3 tháng 1 lần. Thay sang phác đồ phù hợp khi có đặc tính với gan.

Phác đồ thay thế:

Khi không sử dụng được AZT: Thay AZT bằng d4T hoặc ABC.

Khi không sử dụng được NVP do phát ban và ngộ độc: Áp dụng một trong các lựa chọn sau theo thứ tự ưu tiên:

AZT + 3TC + EFV (nếu thai > 12 tuần); hoặc

AZT + 3TC + LPV/r hoặc

AZT + 3TC + ABC.

Lưu ý:

PNMT nhiễm HIV mắc lao tiên triển được điều trị lao bằng phác đồ có rifampicin cần lưu ý đến tương tác thuốc với NVP hoặc/và đặc tính của EFV trong 3 tháng đầu khi lựa chọn phác đồ điều trị ARV (xem phần điều trị ARV cho người bệnh lao/HIV).

Sau khi sinh mẹ có thể tiếp tục phác đồ đang sử dụng hoặc chuyển về phác đồ bậc 1 chính.

1.2. Phụ nữ đang điều trị ARV thì có thai

Phụ nữ đang điều trị ARV thì có thai: Tiếp tục điều trị ARV và lưu ý:

Những người phụ nữ đang sử dụng phác đồ có EFV và thai < 12 tuần: Thay EFV bằng NVP (cho ngay liều 200 mg x 2 lần/ngày) hoặc các phác đồ thay thế phù hợp. Tư vấn về nguy cơ ảnh hưởng đến thai và thảo luận về kế hoạch giữ thai hoặc không giữ thai với PNMT...

Có thể tiếp tục sử dụng phác đồ có EFV trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ, nếu có chỉ định.

1.3. Phác đồ điều trị dự phòng cho trẻ sinh ra từ các bà mẹ điều trị ARV

Nếu mẹ điều trị ARV trước sinh trên 4 tuần:

Sirô AZT 4 mg/kg hai lần một ngày x 7 ngày.

Nếu mẹ điều trị ARV trước sinh chưa đủ 4 tuần:

Siro AZT 4 mg/kg hai lần một ngày x 4 tuần.

1.4. Phác đồ điều trị ARV cho phụ nữ sau sinh con có tiền sử được dự phòng lây truyền mẹ con bằng liều đơn NVP

Nếu có chỉ định điều trị ARV trong vòng 6 - 12 tháng sau sinh:

Có thể chỉ định phác đồ bậc 1 như đối với các người bệnh HIV khác (xem phần điều trị ARV cho người lớn).

Sử dụng phác đồ: AZT + 3TC + TDF, hoặc thay NVP hoặc EFV bằng LPV/r, nếu có điều kiện để tránh kháng thuốc.

Nếu có chỉ định điều trị ARV sau 6 - 12 tháng sau sinh: Chỉ định phác đồ bậc 1 như đối với các người bệnh HIV khác.

2. Điều trị dự phòng lây truyền HIV từ mẹ sang con bằng ARV

2.1. Các đối tượng cần điều trị DPLTMC bằng ARV

Phụ nữ mang thai nhiễm HIV chưa đủ tiêu chuẩn điều trị ARV (giai đoạn lâm sàng 1 - 2 và CD4 > 350 tế bào/mm³).

PNMT nhiễm HIV đủ tiêu chuẩn điều trị ARV nhưng không có điều kiện điều trị ARV, hoặc

PNMT nhiễm HIV không được quản lý trong thời kỳ mang thai hoặc phát hiện nhiễm HIV muộn khi chuyển dạ và khi đẻ.

Trẻ em sinh ra từ những người mẹ nhiễm HIV.

2.2. Các phác đồ ARV cho mẹ và con trong DPLTMC

2.2.1. Phác đồ ưu tiên AZT + liều đơn NVP

Bảng 12. Phác đồ dự phòng lây truyền mẹ - con bằng AZT + liều đơn NVP

Mẹ	Khi mang thai	AZT 300 mg x 2 lần/ngày, 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	NVP 200 mg + AZT 600 mg + 3TC 150 mg. Sau đó 12 giờ một lần AZT 300 mg + 3TC 150 mg cho đến khi đẻ.
	Sau đẻ	AZT 300 mg + 3TC 150 mg ngày 2 lần trong 7 ngày.
Con	Ngay sau khi sinh	NVP liều đơn 6 mg, uống một lần ngay sau khi sinh + AZT 4 mg/kg uống ngày 2 lần.
	Sau sinh	Tiếp tục AZT 4 mg/kg uống 2 lần một ngày, trong 4 tuần

Bổ sung phác đồ: AZT + 3TC + LPV/r:

Mẹ: Uống hàng ngày từ tuần thai thứ 14 hoặc ngay khi phát hiện nhiễm HIV sau tuần thai thứ 14 cho đến khi sinh con. Nếu người mẹ không cho con bú sữa mẹ thì dừng uống, nếu người mẹ cho con bú sữa mẹ tiếp tục uống hàng ngày cho đến khi sau cai sữa một tuần.

Liều lượng: AZT 300 mg/lần x 2 lần/ngày.

3TC 150 mg/lần x 2 lần/ngày.

LPV/r 400/100 mg/lần x 2 lần/ngày.

Con: AZT 4 mg/kg uống 2 lần một ngày trong 4 tuần.

Lưu ý: AZT có thể gây thiếu máu ở phụ nữ mang thai, tuy không phổ biến. Theo dõi tình trạng thiếu máu lâm sàng, xét nghiệm hemoglobin thường xuyên, điều trị thiếu máu nếu có.

2.2.2. Phác đồ dự phòng LTMC khi PNMT được phát hiện nhiễm HIV trong lúc chuyển dạ

Chỉ định khi người PNMT nhiễm HIV không được quản lý trong thời kỳ mang thai, hoặc được phát hiện nhiễm HIV muộn khi chuyển dạ và khi đẻ.

Bảng 13. Phác đồ dự phòng lây truyền mẹ - con khi PNMT được phát hiện nhiễm HIV trong lúc chuyển dạ

Mẹ	Khi chuyển dạ	Khi bắt đầu chuyển dạ: NVP 200 mg + AZT 600 mg + 3TC 150 mg. Sau đó 12 giờ một lần AZT 300 mg + 3TC 150 mg cho đến lúc đẻ.
	Sau đẻ	(AZT 300 mg + 3TC 150 mg) 12 giờ một lần x 7 ngày.
Con	NVP liều đơn 6 mg, uống một lần ngay sau khi sinh + AZT 4 mg/kg uống 2 lần một ngày x 4 tuần.	

Lưu ý:

a. Đối với PNMT có xét nghiệm sàng lọc HIV dương tính khi chuyển dạ: Tư vấn và cho điều trị dự phòng ngay, làm chẩn đoán khẳng định sau. Nếu xét nghiệm khẳng định âm tính, ngừng các can thiệp dự phòng.

b. Không sử dụng ARV dự phòng cho mẹ khi tiên lượng mẹ sẽ sinh trong vòng 1 giờ; Trong trường hợp mẹ không được sử dụng ARV vẫn thực hiện phác đồ dự phòng ARV cho con như trên.

c. Khi không sẵn có AZT, vẫn sử dụng NVP liều đơn cho mẹ khi chuyển dạ và NVP liều đơn cho con ngay sau sinh.

III. DỰ PHÒNG SAU PHOI NHIỄM HIV

1. Dự phòng sau phoi nhiễm HIV do nghề nghiệp

Phoi nhiễm với HIV do tai nạn nghề nghiệp là tiếp xúc trực tiếp với máu và các dịch cơ thể có nhiễm HIV dẫn đến nguy cơ lây nhiễm HIV.

1.1. Các dạng phoi nhiễm

Do kim đâm khi làm các thủ thuật tiêm truyền, lấy máu làm xét nghiệm, chọc dò...

Vết thương do dao mổ và các dụng cụ sắc nhọn khác có dính máu hoặc dịch cơ thể của người bệnh.

Tổn thương qua da do các ống đựng máu hoặc dịch của người bệnh vỡ đâm vào.

Máu, chất dịch cơ thể của người bệnh bắn vào các vùng da bị tổn thương (chàm, bong, viêm loét từ trước) hoặc niêm mạc (mắt, mũi, họng). Khác: Phoi nhiễm với máu có HIV do bị người khác dùng kim tiêm chứa máu đâm vào hoặc trong khi làm nhiệm vụ đuổi bắt tội phạm...

1.2. Điều trị dự phòng sau phoi nhiễm HIV bằng thuốc ARV

Tiến hành điều trị càng sớm càng tốt từ 2 - 6 giờ và trước 72 giờ sau khi bị phoi nhiễm cho tất cả các trường hợp có nguy cơ cao, đồng thời đánh giá tình trạng HIV của nguồn gây phoi nhiễm và người bị phoi nhiễm.

Bảng 14. Điều trị dự phòng sau phoi nhiễm HIV bằng thuốc ARV

	Các thuốc sử dụng	Chỉ định
Phác đồ điều trị 2 thuốc (Phác đồ cơ bản)	AZT + 3TC hoặc d4T + 3TC	Tất cả các trường hợp phoi nhiễm có nguy cơ.
Phác đồ điều trị 3 thuốc	AZT + 3TC hoặc d4T + 3TC cộng với: LPV/r	Trong trường hợp nguồn gây phoi nhiễm đã và đang điều trị ARV và nghi có kháng thuốc.
Thời gian điều trị	4 tuần.	

2. Dự phòng phoi nhiễm HIV ngoài môi trường nghề nghiệp

Phoi nhiễm không do nghề nghiệp là những trường hợp phoi nhiễm với máu, dịch cơ thể có khả năng lây nhiễm HIV không liên quan đến nghề nghiệp.

Điều trị dự phòng sau phoi nhiễm bằng thuốc ARV:

Điều trị dự phòng sau phoi nhiễm ngoài môi trường nghề nghiệp bằng ARV tương tự như dự phòng sau phoi nhiễm nghề nghiệp; bắt đầu ARV càng sớm càng tốt, trong vòng 72 giờ sau khi bị phoi nhiễm và tiếp tục trong 28 ngày. Chỉ định phác đồ 2 thuốc.

Khi nguồn lây hiện tại hoặc trong tiền sử đã sử dụng ARV, hoặc được biết là thất bại với phác đồ bậc 1, khuyến cáo sử dụng phác đồ 3 thuốc.

Tư vấn về tác dụng không mong muốn và tuân thủ điều trị trước khi dùng thuốc.

B. ĐIỀU TRỊ VÀ CHĂM SÓC TRẺ EM NHIỄM HIV/AIDS

I. ĐIỀU TRỊ KHÁNG RETROVIRUS (điều trị ARV)

1. Tiêu chuẩn bắt đầu điều trị ARV

Tiêu chuẩn bắt đầu điều trị bằng ARV ở trẻ em dựa vào tình trạng chẩn đoán nhiễm HIV, lứa tuổi, giai đoạn lâm sàng và giai đoạn miễn dịch của trẻ.

1.1. Trẻ có chẩn đoán xác định nhiễm HIV

Trẻ dưới 24 tháng tuổi: Điều trị ARV ngay, không phụ thuộc vào giai đoạn lâm sàng và số lượng tế bào TCD4.

Trẻ từ 24 tháng tuổi đến dưới 60 tháng tuổi: Điều trị ARV khi: Trẻ có % tế bào TCD4 ≤ 25% hoặc số lượng tế bào TCD4 ≤ 750 tế bào/mm³ không phụ thuộc giai đoạn lâm sàng; hoặc trẻ ở giai đoạn lâm sàng 3, 4, không phụ thuộc số lượng tế bào TCD4.

Trẻ từ 60 tháng tuổi trở lên: Chỉ định điều trị ARV tương tự như người lớn nhiễm HIV.

1.2. Trẻ dưới 18 tháng tuổi có kết quả chẩn đoán PCR lần 1 dương tính

Tiến hành điều trị ARV cho trẻ đồng thời tiếp tục thực hiện xét nghiệm PCR lần 2. Dừng điều trị ARV nếu trẻ có kết quả chẩn đoán khẳng định nhiễm HIV âm tính.

1.3. Trẻ dưới 18 tháng tuổi chưa có chẩn đoán xác định nhiễm HIV

Thực hiện điều trị ARV khi trẻ được chẩn đoán lâm sàng bệnh HIV/AIDS nặng.

2. Các phác đồ điều trị bậc 1

a. Đối với trẻ dưới 24 tháng tuổi đã từng tiếp xúc với NVP hoặc EFV do mẹ điều trị ARV hoặc sử dụng ARV để dự phòng lây truyền HIV từ mẹ sang con:

AZT + 3TC + LPV/r

b. Đối với trẻ dưới 24 tháng tuổi không có hoặc không rõ tiền sử tiếp xúc với NVP hoặc EFV do mẹ điều trị ARV hoặc sử dụng ARV để dự phòng lây truyền HIV từ mẹ sang con:

AZT + 3TC + NVP

c. Đối với trẻ từ 24 tháng tuổi đến 36 tháng tuổi:

AZT/d4T + 3TC + NVP

d. Đối với trẻ trên 36 tháng tuổi:

AZT + 3TC + NVP/EFV

Trong trường hợp không sử dụng được AZT thay bằng ABC. Nếu có chống chỉ định với ABC dùng d4T.

e. Trường hợp trẻ > 12 tuổi và bị viêm gan B:

TDF + 3TC + EFV/NVP

3. Tác dụng không mong muốn của các thuốc ARV và cách xử trí

3.1. Tác dụng không mong muốn của thuốc ARV

Tác dụng không mong muốn của thuốc ARV ở trẻ em chia làm 4 mức độ nhẹ, vừa, nặng, và nặng đe dọa tính mạng, tương tự như ở người lớn.

Mức độ 1 (nhẹ): Điều trị triệu chứng, không đổi phác đồ.

Mức độ 2 (vừa): Rối loạn phân bố mỡ hoặc bệnh lý thần kinh ngoại biên (d4T): Thay thuốc. Tác dụng không mong muốn khác: tiếp tục phác đồ ARV và điều trị triệu chứng, nếu không cải thiện thay thuốc gây độc.

Mức độ 3 (nặng): Không dừng ARV, thay thuốc gây tác dụng không mong muốn.

Mức độ 4 (nặng đe dọa tính mạng): Ngừng ngay thuốc ARV, xử lý các triệu chứng. Khi triệu chứng giảm, thay thuốc ARV gây độc tính.

Lưu ý khi xử trí các tác dụng không mong muốn của thuốc ARV:

a. Xác định mức độ nặng của độc tính trên cơ sở lâm sàng và xét nghiệm cẩn thận.

b. Xem xét các thuốc trẻ đang dùng, xác định độc tính do ARV hay thuốc khác.

c. Loại trừ các bệnh lý có thể là nguyên nhân gây tình trạng trẻ xấu đi.

d. Xử trí theo mức độ tác dụng không mong muốn.

e. Nhấn mạnh tầm quan trọng của tuân thủ điều trị.

3.2. Một số tác dụng không mong muốn hay gấp của các thuốc ARV và cách xử trí

Cần xác định mức độ nặng tác dụng không mong muốn của thuốc ARV dựa vào biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm để quyết định xử trí phù hợp.

4. Thất bại điều trị phác đồ bậc 1 và đổi phác đồ bậc 2

4.1. Đánh giá thất bại điều trị

4.1.1. Nguyên tắc

Chỉ xem xét thất bại điều trị khi trẻ đã điều trị ARV đúng phác đồ 3 thuốc trong ít nhất 6 tháng và đảm bảo tuân thủ tốt.

Cần loại trừ hội chứng viêm phục hồi miễn dịch, hoặc tác dụng không mong muốn của thuốc, hoặc các nguyên nhân gây hấp thu thuốc kém.

Bảng 15. Cách xử trí một số tác dụng không mong muốn hay gặp và tác dụng không mong muốn nặng của thuốc ARV ở trẻ em

Biểu hiện lâm sàng	Xét nghiệm	Xử trí
<i>Phát ban /Hội chứng Stevens-Johnson (Nhóm NNRTI, đặc biệt là NVP, ít gặp hơn là EFV)</i>		
Thường xảy ra trong vòng 6 - 8 tuần đầu điều trị. - Phát ban mức độ 1, 2. - Phát ban mức độ 3. - Phát ban mức độ 4 đe dọa tính mạng (Hội chứng Stevens-Johnson hoặc hoại tử thượng bì nghiêm trọng).	Tăng men gan các mức độ khác nhau (xem Phụ lục 7 của Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS của Bộ Y tế).	- Phát ban mức độ 1 hoặc 2, có thể tiếp tục điều trị ARV, điều trị triệu chứng, nhưng phải theo dõi sát. - Phát ban mức độ 3: Thay thuốc gây độc, điều trị triệu chứng. - Phát ban nặng đe dọa tính mạng phải ngừng tất cả thuốc ARV và điều trị triệu chứng. Khi các triệu chứng ổn định, bắt đầu lại ARV nhưng thay NVP bằng PI hoặc thay bằng phác đồ 3 NRTI. KHÔNG nên dùng lại NVP cho trẻ trong tương lai.
<i>Thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính (AZT)</i>		
Đánh giá tình trạng: - Da, niêm mạc - Nhịp tim - Khả năng hoạt động (mệt mỏi nhiều).	Hgb và bạch cầu trung tính giảm (xem Phụ lục 7 của Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS của Bộ Y tế).	Truyền máu khi có chỉ định. Ngừng AZT khi Hgb < 70 g/lít và thay thế bằng d4T hoặc ABC.
<i>Ngộ độc hệ thống thần kinh trung ương nặng và kéo dài: Do EFV</i>		
Rối loạn giấc ngủ, trầm cảm, thay đổi hành vi.	Kéo dài 2 - 4 tuần	Thay sang NVP.
<i>Viêm gan cấp do nhóm NNRTI, đặc biệt là NVP, hiếm hơn là EFV; các NRTI hoặc nhóm PI</i>		
Thường xảy ra trong vòng 6 - 8 tuần. - Vàng da - Gan to - Có triệu chứng tiêu hóa - Mệt mỏi.	Tăng men gan và bilirubin ở các mức độ.	- Tùy theo mức độ cụ thể: - Theo dõi và điều trị triệu chứng nếu mức độ 1 hoặc 2. - Thay thuốc gây độc nếu ở mức độ 3.
Có thể có các biểu hiện quá mẫn (phát ban, sốt, các triệu chứng hệ thống).		- Nếu mức độ 4 đe dọa tính mạng: Ngừng tất cả ARV và theo dõi; khi các triệu chứng ổn định: - Bắt đầu lại ART nhưng thay thuốc gây độc, ví dụ thay NVP bằng EFV, hoặc - Có thể bắt đầu lại phác đồ ARV hiện dùng nhưng theo dõi sát; nếu các triệu chứng xuất hiện lại, thay thuốc gây độc.
<i>Viêm tụy cấp (Nhóm NRTI, đặc biệt là d4T, ddI; hiếm hơn là 3TC)</i>		
Đánh giá tình trạng: - Buồn nôn và nôn - Đau bụng - Có thể kết hợp với nhiễm toan lactic.	Men amylase và lipase của tụy tăng theo các mức độ.	Nếu mức độ 4 đe dọa tính mạng: - Ngừng tất cả các thuốc ARV cho tới khi các triệu chứng ổn định. - Theo dõi amylase, lipase huyết thanh, nếu có thể. - Khi các triệu chứng ổn định, tiếp tục điều trị nhưng thay bằng thuốc NRTI khác không có độc tính với tụy.
<i>Phản ứng quá mẫn (ABC hoặc NVP)</i>		
ABC: Các triệu chứng tiến triển xấu đi ngay sau khi dùng ABC, thường xảy ra trong vòng 6 - 8 tuần. Trẻ có sốt, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng, viêm họng, ho, khó thở; phát ban dị ứng (đỏ, ngứa); NVP: Triệu chứng toàn thân gồm sốt, đau cơ, đau khớp, viêm gan, phát ban hoặc không nhưng có ngứa.	Tăng các men gan, số lượng tế bào ái toan các mức độ khác nhau.	Mức độ 3: Thay thuốc gây độc và điều trị triệu chứng. Mức độ 4 đe dọa tính mạng: - Ngừng ngay tất cả các thuốc ARV và điều trị triệu chứng. - Khi các triệu chứng ổn định, tiếp tục điều trị nhưng thay thuốc gây tác dụng không mong muốn (ABC hoặc NVP) bằng thuốc ARV khác. KHÔNG nên dùng lại NVP hoặc ABC cho người bệnh trong tương lai.

Loạn đường mỡ (d4T; các PI)		
Mất mỡ và/hoặc tích tụ mỡ ở các vùng riêng biệt trên thân mình: - Tăng mỡ quanh bụng, ụ mỡ sau lưng, phì đại tuyến vú. - Mất mỡ ở các chi, mông, mặt, xảy ra ở các mức độ khác nhau.	Thay đổi ở các mức độ khác nhau của: - Triglycerid máu; - Cholesterol máu; - Mức HDL thấp; - Đường máu.	Theo dõi lâm sàng chặt chẽ đặc biệt sau 6 - 12 tháng điều trị. Nếu có biểu hiện loạn đường mỡ: Thay d4T bằng ABC hoặc AZT. Thay thế PI bằng NVP hoặc EFV.
Bệnh thần kinh ngoại vi nặng (d4T, ddI; hiếm hơn 3TC)		
- Đau, ngứa, tê cứng bàn tay hoặc bàn chân, không di được. - Mất cảm giác ở phần xa của chi. - Yếu cơ nhẹ và mất phản xạ gân xương có thể xảy ra.	Không	Theo dõi lâm sàng chặt chẽ đặc biệt sau 6 - 12 tháng điều trị. Nếu có biểu hiện rối loạn thần kinh ngoại vi: Thay d4T bằng AZT hoặc ABC.
Nhiễm toan lactic (Nhóm NRTI, đặc biệt là d4T)		
- Mệt mỏi - Có biểu hiện: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, gan to, chán ăn, chậm lên cân hoặc sút cân đột ngột không giải thích được. - Có thể có biểu hiện viêm gan hoặc viêm tụy. - Các triệu chứng thần kinh (bao gồm yếu co).	- Tăng khoáng trống anion - Nhiễm toan lactic - Tăng các men gan - CPK, LDH	Mức độ nặng: Thay thuốc gây độc điều trị triệu chứng. Mức độ nặng đe dọa tính mạng: - Ngừng tất cả các thuốc ARV và điều trị triệu chứng. - Khi các triệu chứng ổn định, bắt đầu lại điều trị ARV nhưng thay d4T bằng ABC hoặc AZT).

4.1.2. Tiêu chuẩn thất bại điều trị

Bảng 16. Tiêu chuẩn thất bại điều trị

Lâm sàng	Trẻ ngừng tăng trưởng về chiều cao và cân nặng mặc dù trước đây đã có đáp ứng với điều trị. Mất các mốc phát triển về thần kinh hoặc xuất hiện bệnh lý não. Xuất hiện các nhiễm trùng cơ hội hoặc bệnh lý ác tính, hoặc tái phát các bệnh nhiễm trùng, nấm và không đáp ứng với điều trị.
Miễn dịch	CD4 giảm xuống dưới mức suy giảm miễn dịch nặng theo lứa tuổi sau khi có đáp ứng phục hồi ban đầu. Hoặc: CD4 bắt đầu giảm nhanh xuống dưới mức suy giảm miễn dịch nặng theo lứa tuổi, được khẳng định bằng ít nhất hai lần xét nghiệm CD4 liên tiếp. Hoặc: CD4 giảm xuống bằng hoặc dưới mức CD4 trước khi điều trị. Hoặc: CD4 giảm trên 50% so với mức CD4 đạt được cao nhất kể từ khi điều trị bằng ARV.

Lưu ý: Một số bệnh lý giai đoạn 3 như lao hạch, lao phổi, viêm phổi do vi khuẩn có thể không phải là chỉ điểm thất bại điều trị và không đòi hỏi phải thay đổi phác đồ.

4.2 Lựa chọn phác đồ bậc 2

Bảng 17. Cách thay phác đồ ARV bậc 1 sang phác đồ bậc 2

Cách thay phác đồ	
Phác đồ bậc 1 đang điều trị	Phác đồ bậc 2 thay thế
AZT/d4T + 3TC + NVP/EFV	ABC + 3TC/ddI + LPV/r
ABC + 3TC + NVP/EFV	AZT + 3TC/ddI + LPV/r
AZT/d4T + 3TC + ABC	ddI + EFV/NVP + LPV/r

Cách dùng các thuốc phác đồ bậc 2:

Didanosin (ddI): Uống 1 lần/ngày hoặc 2 lần/ngày. Uống thuốc lúc đói, trước khi ăn ít nhất 1 giờ, hoặc sau khi ăn sớm nhất 2 giờ. Lopinavir/ritonavir (LPV/r): Uống 2 lần/ngày, cách nhau 12 giờ.

LPV/r viên nang nên uống khi no; LPV/r viên nén có thể uống lúc đói hoặc lúc no.

Atazanavir/ritonavir (ATV/r): Uống 1 lần/ngày.

5. Điều trị ARV ở trẻ mắc lao

5.1. Trẻ được phát hiện lao trước khi điều trị ARV

Trẻ mắc lao cần phải được điều trị lao 2 - 8 tuần trước khi điều trị ARV. Điều trị ARV ở trẻ đang điều trị lao có rifampicin:

Trẻ ≤ 3 tuổi và cân nặng < 10 kg: AZT hoặc d4T + 3TC + ABC hoặc xem xét dùng AZT+3TC+NVP (nếu không sẵn có ABC);

Trẻ > 3 tuổi và cân nặng > 10 kg: AZT hoặc d4T + 3TC + EFV.

Lưu ý: Có thể sử dụng lại phác đồ có NVP khi điều trị lao bằng phác đồ có rifampicin kết thúc.

5.2. Trẻ được phát hiện lao trong khi điều trị ARV

Cần xác định lao có phải là hội chứng phục hồi miễn dịch không. Nếu có cần đánh giá và điều trị như hội chứng phục hồi miễn dịch. Tiếp tục điều trị ARV đồng thời với điều trị lao.

Lựa chọn phác đồ:

Nếu trẻ đang dùng phác đồ bậc 1 không có NVP, tiếp tục phác đồ đã dùng.

Nếu trẻ đang dùng phác đồ bậc 1 có NVP:

Thay NVP bằng ABC nếu trẻ ≤ 3 tuổi hoặc cân nặng dưới 10 kg;

Thay NVP bằng EFV nếu trẻ > 3 tuổi và cân nặng trên 10 kg và quay về phác đồ chuẩn d4T + 3TC + NVP khi kết thúc điều trị lao.

Nếu không có ABC hoặc EFV tiếp tục dùng NVP.

Nếu trẻ đang điều trị phác đồ có LPV/r: Tăng liều ritonavir bằng liều lopinavir.

5.3. Sử dụng các phác đồ sau:

5.3.1. Đổi với trẻ ≤ 36 tháng tuổi mắc lao:

AZT + 3TC + NVP hoặc AZT + 3TC + ABC

5.3.2. Đổi với trẻ trên 36 tháng tuổi mắc lao:

AZT + 3TC + EFV hoặc AZT + 3TC + ABC

Chi định dự phòng lao bằng INH cho trẻ nhiễm HIV khi:

Trẻ ≥ 12 tháng tuổi: Không có bằng chứng của lao tiến triển dựa vào sàng lọc lâm sàng và không tiếp xúc với người bệnh lao.

Trẻ < 12 tháng tuổi: Trẻ có tiếp xúc với người bị bệnh lao và được

loại trừ lao tiền triễn. Nếu trẻ < 12 tháng tuổi không có lao tiền triễn và không tiếp xúc với người bệnh lao thì không nên điều trị dự phòng lao.

Liều lượng: 10 mg/kg/ngày (tối đa 300 mg/ngày).

Thời gian dự phòng: 6 tháng.

Bổ sung vitamin B₆: 25 mg/ngày khi điều trị dự phòng bằng INH.

6. Điều trị ARV ở trẻ đồng nhiễm viêm gan

Nếu có điều kiện nên làm xét nghiệm xác định đồng nhiễm viêm gan virus B và C.

Tiêu chuẩn điều trị ARV cho trẻ có đồng nhiễm viêm gan B và C cũng như mọi trẻ khác.

Trước khi điều trị ARV, kiểm tra men gan theo quy định:

Nếu men gan tăng ≥ 2,5 lần bình thường:

Đối với trẻ trên 3 tuổi: Tốt nhất, sử dụng phác đồ AZT (hoặc d4T) + 3TC + EFV

Đối với trẻ dưới 3 tuổi hoặc không có EFV: Sử dụng phác đồ AZT (hoặc d4T) + 3TC + NVP; theo dõi sát xét nghiệm ALT.

Không điều trị bằng phác đồ có NVP khi ALT > 5 lần trị số bình thường.

Cần theo dõi chặt chẽ men gan trong giai đoạn viêm gan đang tiến triển:

Nếu ALT ≤ 5 lần chỉ số bình thường, vẫn tiếp tục điều trị.

Nếu ALT tăng từ 5 - 10 lần chỉ số bình thường, tiếp tục phác đồ điều trị nhưng phải theo dõi chặt chẽ, làm xét nghiệm men gan 1 - 2 tuần/lần;

Nếu ALT tăng > 10 lần, hoặc tăng gấp 5 lần kèm theo vàng da cần thay NVP bằng EFV hoặc bằng PI.

Phác đồ 3TC có tác dụng điều trị viêm gan B. Trong trường hợp cần thay đổi phác đồ điều trị nên tiếp tục 3TC trong phác đồ mới để tránh bùng phát viêm gan B.

Các thuốc điều trị ARV không có tác dụng điều trị viêm gan C.

Lưu ý:

Đợt bùng phát viêm gan B dễ xảy ra khi có đồng nhiễm HIV/VGB trong vài tháng đầu tiên điều trị ARV, có thể là biểu hiện của hội chứng viêm phục hồi miễn dịch, hoặc do ngừng ARV có tác dụng điều trị viêm gan B (3TC, TDF).

Biểu hiện: Men gan tăng cao và nhanh, kèm theo các triệu chứng của viêm gan cấp (mệt mỏi, đau bụng, vàng da). Đôi khi khó phân biệt với ngộ độc gan do ARV.

Cần theo dõi lâm sàng và xét nghiệm men gan chặt chẽ khi phải ngừng các thuốc ARV trong đó có 3TC, TDF.

SỬ DỤNG HỢP LÝ THUỐC KHÁNG SINH

Từ kháng sinh trong chuyên luận này được dùng để chỉ những chất có tác dụng trên vi khuẩn (Antibacterial drugs). Về nguồn gốc, nhóm này bao gồm không chỉ những chất có nguồn gốc từ vi khuẩn, nấm, xạ khuẩn (ví dụ: các penicilin, các cephalosporin, các aminoglycosid...) như định nghĩa trước kia mà cả những chất có nguồn gốc hoàn toàn do tổng hợp hóa dược (cotrimoxazol, fluoroquinolon...). Thuốc kháng sinh là nhóm thuốc có vai trò rất quan trọng trong chăm sóc sức khỏe, đặc biệt là ở những nước có tỷ lệ bệnh nhiễm khuẩn cao như Việt Nam. Tuy nhiên đây lại là một nhóm thuốc bị lạm dụng nhiều nhất. Hậu quả làm gia tăng tỷ lệ kháng kháng sinh và mất đi những thuốc có chỉ số Hiệu quả/An toàn cao trong điều trị nhiễm khuẩn trong khi số kháng sinh mới được đưa thêm vào thị trường rất ít. Cách tốt nhất để giảm tỷ lệ kháng kháng sinh là tuân thủ các nguyên tắc sử dụng kháng sinh hợp lý.

Các nguyên tắc sử dụng kháng sinh hợp lý

Chỉ sử dụng kháng sinh khi có nhiễm khuẩn

Các tác nhân gây bệnh cho người có thể là virus, vi khuẩn, nấm,

sinh vật đơn bào (protozoa) hoặc ký sinh trùng (giun, sán...). Các kháng sinh thông dụng chỉ có tác dụng với vi khuẩn, rất ít kháng sinh có tác dụng với virus, nấm gây bệnh, sinh vật đơn bào. Do đó việc chẩn đoán đúng trước khi kê đơn là bước quan trọng đầu tiên. Tuy nhiên trong thực tế khó có thể xác định chính xác ngay vi khuẩn gây bệnh để thiết lập phác đồ điều trị bằng kháng sinh vì xét nghiệm bệnh phẩm tim vi khuẩn cần thời gian ít nhất vài ngày, điều này làm chậm tiến trình điều trị; hơn nữa kết quả xét nghiệm lại phụ thuộc nhiều vào năng lực của từng phòng xét nghiệm và không phải lúc nào cũng cho kết quả như mong đợi. Từ kinh nghiệm điều trị, các nhà lâm sàng học đã nhận thấy đa phần các bệnh nhiễm khuẩn đều có thể phát hiện thông qua dấu hiệu lâm sàng đặc trưng và xét nghiệm cận lâm sàng. Các phác đồ hướng dẫn điều trị (của Bộ Y tế hoặc của đơn vị điều trị) được sử dụng như những hướng dẫn ban đầu trong khi chờ đợi kết quả phân lập vi khuẩn và làm kháng sinh đồ. Tìm vi khuẩn gây bệnh là bắt buộc trong trường hợp nhiễm khuẩn rất nặng như nhiễm khuẩn máu, viêm màng não, thương hàn... khi mà thăm khám lâm sàng không tìm thấy dấu hiệu đặc trưng hoặc khi điều trị không hiệu quả do vi khuẩn kháng kháng sinh. Do đó nâng cao trình độ chuyên môn của bác sĩ sẽ góp phần vào việc chẩn đoán đúng, đó là bước đầu tiên bảo đảm kê đơn hợp lý kháng sinh.

Lựa chọn kháng sinh hợp lý

Lựa chọn kháng sinh hợp lý phải đạt được các tiêu chí sau:

Có phổ tác dụng phù hợp với vi khuẩn gây bệnh.

Có được đồng học phù hợp để bảo đảm nồng độ tác dụng tại vị trí nhiễm khuẩn mà không gây hại cho người bệnh.

Phù hợp với cơ địa, sinh lý và bệnh lý mắc kèm ở người bệnh.

Lựa chọn kháng sinh có phổ tác dụng phù hợp với vi khuẩn gây bệnh:

Phổ tác dụng của kháng sinh liệt kê các vi khuẩn mà kháng sinh đó có tác dụng. Cần lưu ý phổ lúc kháng sinh mới ra đời và sau một thời gian lưu hành do có thể phát sinh hiện tượng kháng của vi khuẩn với kháng sinh khi sử dụng. Các hướng dẫn điều trị đưa ra các phác đồ lựa chọn kháng sinh phù hợp với những loại vi khuẩn có tỷ lệ gặp cao nhất trong từng bệnh căn cứ vào thông kê dịch tễ về vi khuẩn học. Do đó kiến thức về vi khuẩn phổ biến và tính nhạy cảm với kháng sinh tại địa phương sẽ giúp ích nhiều trong lựa chọn kháng sinh trước khi có kết quả xét nghiệm về vi khuẩn. Những trường hợp này thường dùng kháng sinh phổ hẹp trừ khi có triệu chứng và dấu hiệu nặng đe dọa tính mạng.

Lựa chọn kháng sinh tốt nhất là dựa vào độ nhạy cảm của vi khuẩn qua phân lập vi khuẩn và làm kháng sinh đồ. Tuy nhiên, thực tế phải mất ít nhất 3 ngày để làm việc này nên không thể thực hiện với mọi trường hợp. Với những trường hợp nhiễm khuẩn nặng hoặc khi điều trị > 3 ngày mà không thấy kết quả, lúc này phân lập vi khuẩn và làm kháng sinh đồ sẽ giúp điều chỉnh lại phác đồ điều trị theo kinh nghiệm ban đầu. Với những trường hợp có thể lấy được bệnh phẩm (máu, đờm, mủ tai, phết họng...), những phương pháp phát hiện nhanh vi khuẩn từ bệnh phẩm được khuyến khích như các phương pháp nhuộm Gram, phát hiện kháng nguyên bằng phản ứng miễn dịch (ELISA).

Có nhiều nguyên nhân dẫn đến sử dụng kháng sinh không có hiệu quả trong đó có nguyên nhân lựa chọn kháng sinh không phù hợp với loại vi khuẩn hoặc độ nhạy cảm của vi khuẩn gây bệnh. Khi điều trị không có kết quả, cần phân biệt kháng thật và kháng giả để xử trí. Kháng thật là do vi khuẩn tạo điều kiện thích nghi trong môi trường kháng sinh như tiết ra enzym phá hủy kháng sinh, thay đổi đích gắn của kháng sinh hoặc làm giảm tính thẩm của kháng sinh vào trong tế bào. Những trường hợp này đòi hỏi phải tăng liều kháng sinh hoặc phối hợp kháng sinh. Kháng giả là chọn kháng

sinh có được động học không phù hợp, khả năng phân bố vào ổ nhiễm khuẩn kém nên không đạt nồng độ điều trị (thường gặp khi nhiễm khuẩn ở các tổ chức khó thâm thuỷ như màng não, thủy dịch ở mắt...) hoặc điều kiện tại ổ nhiễm khuẩn không thuận lợi cho tác dụng của kháng sinh như pH thấp, nồng độ protein cao (có mù). Kháng giả cũng gặp khi điều trị cho người bệnh suy giảm miễn dịch. Những trường hợp này test *in vitro* có thể vẫn nhạy cảm nhưng điều trị không có hiệu quả. Cần lưu ý trường hợp ngược lại: Test *in vitro* có thể kháng nhưng điều trị lại có hiệu quả; đó là trường hợp nhiễm khuẩn tiết niệu, nơi nồng độ kháng sinh có thể đạt rất cao vì đây là đường thải trừ của kháng sinh. Trong các hướng dẫn điều trị nhiễm khuẩn, các phác đồ khuyến cáo lựa chọn kháng sinh điều trị khỏi đầu sẽ là cơ sở tin cậy để thiết lập phác đồ. Tuy nhiên, cũng cần thường xuyên cập nhật tình hình kháng kháng sinh tại nơi điều trị để điều chỉnh cho phù hợp.

Lựa chọn kháng sinh có được động học phù hợp để bảo đảm đủ nồng độ tác dụng tại vị trí nhiễm khuẩn mà không gây hại cho người bệnh:

Muốn điều trị thành công thì nồng độ kháng sinh tại vị trí nhiễm khuẩn phải đủ để ức chế hoặc tiêu diệt vi khuẩn mà không gây hại cho người bệnh. Điều này phụ thuộc vào khả năng hấp thu và phân bố của kháng sinh.

Mức độ hấp thu của kháng sinh theo đường uống rất khác nhau. Các kháng sinh nhóm penicilin hấp thu kém trong khi các kháng sinh nhóm fluoroquinolon lại hấp thu rất tốt (sinh khả dụng đường uống thường đạt trên 80%). Cũng cần lưu ý đến tương tác thuốc với thức ăn để tránh làm giảm sinh khả dụng; ví dụ: Các kháng sinh nhóm penicilin, các kháng sinh nhóm macrolid nên dùng xa bữa ăn, các kháng sinh nhóm quinolon không được dùng cùng các thực phẩm giàu calci, uống cùng với sữa hoặc các kháng acid (antacid). Tuy nhiên, khi điều trị nhiễm khuẩn, đặc biệt là nhiễm khuẩn nặng, không có kháng sinh nào dùng theo đường uống bảo đảm được đủ nồng độ điều trị, do đó những trường hợp này ưu tiên chọn đường tiêm. Khả năng phân bố thuốc vào các tổ chức bị bệnh rất khác nhau trong đó có những tổ chức rất khó thâm thuỷ như hàng rào máu - não. Ví dụ các tetracyclin, fluoroquinolon, cloramphenicol, metronidazol, rifampicin... khuếch tán được qua hàng rào máu - não kể cả khi màng não không bị viêm nhưng có những kháng sinh, ví dụ các cephalosporin thế hệ 1, 2, các aminoglycosid vẫn không đạt đủ nồng độ điều trị ngay cả khi màng não bị viêm. Khả năng thẩm sê được cải thiện hơn khi bị viêm, ví dụ: Kháng sinh cephalosporin thế hệ 3 (trừ cefoperazon) đạt đủ nồng độ điều trị trong dịch não tủy khi bị viêm.

Với các trường hợp tác nhân gây bệnh là vi khuẩn nội bào (intracellular) như *Salmonella*, *Brucella*, *Toxoplasma*, *Listeria*, *M. tuberculosis*... cần lựa chọn kháng sinh có khả năng thâm nhập tốt vào trong tế bào như các kháng sinh nhóm fluoroquinolon, nhóm macrolid, isoniazid, trimethoprim - sulfamethoxazol, rifampicin. Với các kháng sinh đã được lựa chọn thì mức liều và nhịp đura thuốc để bảo đảm được chỉ số Hiệu quả/An toàn cao lại phụ thuộc vào các đặc tính “Dược động học/Dược lực học” - PK/PD (Pharmacokinetics/Pharmacodynamics) của thuốc. Ví dụ các kháng sinh beta-lactam thuộc nhóm “kháng sinh phụ thuộc thời gian” và có tác dụng hậu kháng sinh (PAE) ngắn nên nhịp đura thuốc thường được chia nhiều lần để bảo đảm thời gian thuốc có nồng độ trên MIC (nồng độ ức chế tối thiểu) khoảng 40 - 50% khoảng cách liều; trái lại các kháng sinh nhóm aminoglycosid thuộc nhóm “kháng sinh phụ thuộc nồng độ” và có tác dụng hậu kháng sinh (PAE) dài nên nhịp đura thuốc thường chỉ một lần mỗi ngày để bảo đảm được tỷ lệ nồng độ đỉnh trên nồng độ ức chế tối thiểu (C_{peak}/MIC) cao (khoảng 8 - 10).

Đặc tính được động học còn cho biết đường thải trừ chính của thuốc. Điều này được áp dụng trong điều trị; ví dụ: Ceftriaxon, cefoperazon, ampicilin thải trừ ở dạng còn hoạt tính qua mật nên được ưu tiên dùng trong điều trị nhiễm khuẩn đường mật. Mật khác, đường thải trừ sẽ là điểm cần lưu ý khi tỷ lệ thuốc còn hoạt tính cao dẫn đến khả năng gây độc cho cơ quan bài xuất. Trường hợp này cần thận trọng hoặc phải giảm liều trên những người bệnh có chức năng gan thận còn yếu (trẻ nhỏ) hoặc bị suy giảm do tuổi tác (người cao tuổi) hoặc do bệnh lý (suy gan thận).

Lựa chọn kháng sinh phù hợp với cơ địa, sinh lý và bệnh mắc kèm ở người bệnh:

Có nhiều yếu tố thuốc về người bệnh cần xem xét trước khi kê đơn kháng sinh để bảo đảm điều trị thành công.

Cơ địa người bệnh:

Kháng sinh là một trong những nhóm thuốc có nguy cơ gây dị ứng rất cao, do đó trước khi kê đơn cần tìm hiểu tiền sử của người bệnh vì dị ứng với kháng sinh là chống chỉ định bắt buộc. Tuy nhiên, dị ứng thực sự với kháng sinh rất ít. Đa phần dị ứng liên quan đến độ tinh khiết của kháng sinh, vì vậy các kháng sinh có nguồn gốc tổng hợp và bán tổng hợp ít gặp dị ứng hơn các sản phẩm chiết xuất từ môi trường nuôi cấy vi sinh vật. Có nhiều khả năng gặp dị ứng chéo giữa các nhóm kháng sinh có cấu trúc hóa học tương tự. Ví dụ tỷ lệ dị ứng chéo giữa penicillin và cephalosporin từ 5 đến 15%; do đó nếu đã gặp dị ứng với một kháng sinh nào đó thì tốt nhất nên thay bằng một kháng sinh khác nhóm, còn nếu vẫn phải dùng thì phải có biện pháp giám sát chặt chẽ để xử lý tai biến kịp thời nếu xảy ra.

Đối tượng có khác biệt về sinh lý hoặc bệnh lý với người trưởng thành khoẻ mạnh:

Đối tượng người bệnh này bao gồm trẻ em (đặc biệt là trẻ sơ sinh) và người cao tuổi, người bệnh suy giảm chức năng gan và/hoặc thận. Ảnh hưởng của kháng sinh chủ yếu do chức năng gan thận chưa hoàn chỉnh hoặc bị suy giảm, dẫn đến tăng nồng độ kháng sinh với nguy cơ gây độc cho người bệnh. Phụ nữ mang thai hoặc đang cho con bú cũng thuộc nhóm người bệnh đặc biệt do nguy cơ của thuốc trên đứa trẻ. Nhóm kháng sinh cần lưu ý khi sử dụng cho trẻ đẻ non và trẻ sơ sinh là aminosid (gentamicin, amikacin...), glycopeptid (vancomycin), polypeptid (colistin) vì đây là những kháng sinh có khả năng phân bố nhiều trong pha nước nên khuếch tán rất rộng ở các lứa tuổi này.

Một số đối tượng đặc biệt khác:

Các trạng thái bệnh lý khác như người bệnh bị bệnh nhược cơ, thiếu enzym G6PD... đều có thể làm nặng thêm các tai biến và tác dụng phụ của thuốc.

Phối hợp kháng sinh hợp lý

Việc sử dụng kháng sinh đơn độc được khuyến khích trong đa số trường hợp. Phối hợp kháng sinh chỉ cần với một số tình trạng bệnh lý như gặp vi khuẩn kháng kháng sinh, tổ chức nhiễm khuẩn khó thâm thuỷ, điều trị kéo dài (lao), nhiễm đồng thời nhiều loại vi khuẩn (ky khí - hiếu khí - nội bào). Tuy nhiên, việc dùng đồng thời nhiều kháng sinh phải được tính toán nhằm tạo được tác dụng hiệp đồng có lợi, tránh những phối hợp làm giảm hiệu quả điều trị hoặc tăng tác dụng bất lợi và độc tính trên người bệnh.

Mục đích chỉ định phối hợp kháng sinh bao gồm

Hiệp đồng tác dụng lên các chủng để kháng mạnh:

Trường hợp này được sử dụng cho điều trị nhiễm khuẩn mắc phải ở bệnh viện hoặc những trường hợp vi khuẩn kháng thuốc. Ví dụ: Khi điều trị nhiễm tụ cầu (*S. aureus*), vi khuẩn Gram âm đa kháng thuốc như trực khuẩn mủ xanh (*P. aeruginosa*). Ví dụ: Phối hợp

amikacin với ciprofloxacin trong điều trị *P. aeruginosa* đã kháng với gentamicin.

Phối hợp cũng cần khi sử dụng cho những người bệnh suy giảm miễn dịch, giảm bạch cầu trung tính, khi khả năng đề kháng của cơ thể suy giảm.

Nói rộng phổ tác dụng:

Việc nói rộng phổ chỉ cần thiết trong những trường hợp nguy cơ nhiễm ký khí Gram âm, đặc biệt là *B. fragilis* vì phần lớn các kháng sinh thông dụng không có tác dụng lên vi khuẩn này. Ngoài ra nói rộng phổ cũng cần thiết khi nghi ngờ nhiễm vi khuẩn nội bào (*Legionella*, *Brucella*...), trường hợp này thường gặp trong các trường hợp nhiễm khuẩn hô hấp. Lạm dụng việc nói rộng phổ thường không cần thiết vì đã có nhiều loại kháng sinh phổ rộng và các dạng chế phẩm phối hợp sẵn. Nếu tự ý phối hợp có thể gặp những tương tác bất lợi; ví dụ: Phối hợp erythromycin với lincomycin, erythromycin với cloramphenicol hoặc streptomycin với tetracyclin đều dẫn tới giảm tác dụng kháng khuẩn. Hơn nữa, khi phối hợp các kháng sinh tiêm, xu hướng chung hay trộn lẫn thuốc trong cùng một bơm tiêm, dễ dẫn tới tương kỵ; ví dụ: Trộn lẫn penicillin G hoặc ampicillin với gentamicin, trộn lẫn lincomycin với gentamicin đều gây tương kỵ.

Giảm khả năng kháng thuốc hoặc tránh tạo những chủng vi khuẩn đề kháng:

Phối hợp kháng sinh với mục đích này thường được áp dụng khi điều trị các nhiễm khuẩn kéo dài. Ví dụ: Phối hợp kháng sinh trong điều trị lao, viêm màng trong tim, viêm xương...

Những phối hợp kháng sinh cần tránh

Không được phối hợp kháng sinh trong cùng một nhóm được lý vì có thể tạo tương tác đối kháng làm giảm tác dụng hoặc hiệp đồng tác dụng phụ làm tăng độc tính. Ví dụ: Phối hợp các kháng sinh nhóm macrolid với nhóm phenicol hoặc lincosamid; phối hợp tetracyclin với streptomycin... sẽ gây đối kháng tác dụng.

Phối hợp các kháng sinh cùng nhóm aminoglycosid với nhau hoặc với vancomycin gây tăng độc tính trên thận.

Liều lượng và thời gian của đợt điều trị hợp lý

Liều lượng kháng sinh phụ thuộc vào các yếu tố như: Tuổi, cân nặng, chức năng gan, thận và mức độ nặng của bệnh. Dùng liều “chuẩn” cho bệnh nặng có thể thất bại thậm chí tử vong. Do đó, cần kê đơn một liều thích hợp với tình trạng bệnh. Liều không thỏa đáng còn làm tăng tính kháng thuốc của vi khuẩn..

Thời gian đợt điều trị tùy thuộc loại nhiễm khuẩn, nhưng nếu lựa chọn được kháng sinh thích hợp thì tình trạng bệnh lý sẽ được cải thiện sau 48 - 72 giờ. Thời gian điều trị của kháng sinh dài hay ngắn phụ thuộc vào các yếu tố như độ nhạy cảm của vi khuẩn gây bệnh, vị trí nhiễm khuẩn, sức đề kháng của người bệnh. Ví dụ: Viêm màng trong tim do nhiễm khuẩn phải dùng kháng sinh kéo dài trên 40 ngày cho đến khi siêu âm hết các nốt loét sùi. Viêm màng não mũ phải dùng kháng sinh đến khi mẫu chọc dò dịch não tủy trở về bình thường mới được ngừng kháng sinh. Như vậy thường không có một quy định cứng nhắc về độ dài điều trị cho mọi loại nhiễm khuẩn mà phụ thuộc vào bản chất của nhiễm khuẩn và đáp ứng với điều trị. Quá trình điều trị không nên quá dài vì có thể làm vi khuẩn tăng kháng thuốc, tăng tác dụng không mong muốn và tăng chi phí. Trái lại, một liều duy nhất kháng sinh vẫn có thể điều trị hiệu quả nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng.

Đảm bảo chi phí thấp nhất có hiệu quả

Chi phí điều trị ở đây bao gồm tiền thuốc kháng sinh và các chi phí phụ trợ cho sử dụng kháng sinh đó. Đường uống là đường dùng

được ưu tiên vì giá thành rẻ và không cần dụng cụ hỗ trợ đưa thuốc. Đường tiêm được dùng trong những trường hợp khả năng hấp thu bị ảnh hưởng (viêm ruột, nôn nhiều) hoặc nhiễm khuẩn nặng. Tuy nhiên cần xem xét chuyển ngay sang đường uống khi có thể. Trường hợp này nên chọn các kháng sinh có sinh khả dụng đường uống cao như các kháng sinh nhóm fluoroquinolon, metronidazol... Việc kê đơn thuốc generic cũng là biện pháp để giảm chi phí điều trị nhưng cần lựa chọn được các thuốc có tương đương sinh học để bảo đảm được chỉ số Hiệu quả/Chi phí tốt nhất.

Kết luận

Điều trị nhiễm khuẩn thành công phụ thuộc nhiều vào tính chính xác trong chẩn đoán ban đầu. Tuy nhiên khi áp dụng cần phải căn cứ vào tính kháng thuốc tại từng địa phương, từng bệnh viện để lựa chọn kháng sinh phù hợp. Nguyên tắc sử dụng kháng sinh có nhiều thay đổi so với trước kia dựa trên kết quả của các công trình nghiên cứu sau khi thuốc được đưa vào thị trường, do đó muôn bảo đảm sử dụng thuốc kháng sinh một cách hợp lý, an toàn và hiệu quả cần thường xuyên cập nhật kiến thức và bám sát các hướng dẫn điều trị mới.

SỬ DỤNG HỢP LÝ THUỐC KHÁNG SINH CEPHALOSPORIN

Các kháng sinh cephalosporin thuộc nhóm kháng sinh phổ rộng nên được sử dụng rộng rãi cả với mục đích điều trị và dự phòng. Đây là những kháng sinh có nhiều ưu điểm như có tác dụng diệt khuẩn mạnh, ít tác dụng phụ nghiêm trọng, dùng được cho mọi đối tượng, kể cả phụ nữ mang thai và trẻ sơ sinh; do đó việc định hướng sử dụng nhóm thuốc này là cần thiết nhằm tránh kháng thuốc và nhờ đó sẽ giữ được “một vũ khí quan trọng” cho điều trị. Để định hướng sử dụng cephalosporin tốt, cần nắm vững những đặc tính được lý học và có cách sử dụng đúng.

Phân loại

Mặc dù các cephalosporin đã được phân loại dựa vào cấu trúc hóa học, đặc tính dược lý lâm sàng, khả năng kháng beta-lactamase hoặc phổ kháng khuẩn, nhưng phân loại theo thế hệ được coi là rất hữu ích và được sử dụng rộng rãi. Phân loại cephalosporin theo thế hệ dựa vào đặc tính kháng khuẩn của thuốc.

Bảng 1. Phân loại các cephalosporin theo thế hệ

Thế hệ	Tên kháng sinh	Phổ tác dụng
Thế hệ 1	Cefazolin	Cầu khuẩn Gram dương: Sinh hay không sinh penicilinase: <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> (trừ các chủng kháng meticilin), <i>S. pyogenes</i> (nhóm A beta tan huyết), <i>Streptococcus agalactiae</i> (nhóm B), <i>Streptococcus viridans</i> . Kháng thuốc: <i>S. pneumoniae</i> kháng penicilin.
	Cefalotin	Vì khuẩn Gram âm hiếu khí: <i>E. coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> và <i>Klebsiella pneumoniae</i> , nhưng độ nhạy cảm thay đổi.
	Cephalexin ^u	Với vi khuẩn kỵ khí: Các cầu khuẩn Gram dương thường nhạy cảm nhưng <i>B. fragilis</i> đề kháng với cephalosporin thế hệ 1.
	Cefadroxil ^u	
	Cephadrin ^u	

Thể hệ	Tên kháng sinh	Phổ tác dụng			Kháng thuốc: <i>S. pneumoniae</i> kháng penicilin, <i>Enterococcus</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> . Vi khuẩn Gram âm hiếu khí: <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> và <i>Klebsiella pneumoniae</i> , nhưng độ nhạy cảm thay đổi. Càu khuẩn Gram dương ký khí thường nhạy cảm nhung <i>B. fragilis</i> đẻ kháng với cefepim.
Thể hệ 2	Cefuroxim Cefuroxim acetil ^u Cefaclor ^u Cefoxitin Cefotetan Cefprozil ^u Ceforanid Loracarbef ^u	Càu khuẩn Gram dương hiếu khí: Các càu khuẩn nhạy cảm giống cephalosporin thế hệ 1. Vi khuẩn Gram âm hiếu khí: <i>H. influenzae</i> (bao gồm cả các chủng kháng ampicilin), <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> và một số <i>Enterobacteriaceae</i> . Cephalosporin thế hệ 2 thường có hoạt tính mạnh hơn <i>in vitro</i> đối với vi khuẩn Gram âm so với thế hệ 1, tuy phổ tác dụng đặc hiệu có thay đổi giữa các thuốc trong nhóm. Cefaclor ít tác dụng đối với vi khuẩn Gram âm hơn so với các cephalosporin thế hệ 2 khác. Vi khuẩn ký khí: Đa số vi khuẩn ở miệng và đại tràng nhạy cảm (ví dụ <i>Bacteroides</i> sp. bao gồm cả <i>B. fragilis</i>)			Ghi chú: Ký hiệu (*) có ở dạng bào chế dùng đường uống.
Thể hệ 3	Cefotaxim Ceftriaxon Cefdinir Ceftizoxim Cefpodoxim proxetil ^u Cefoperazon Ceftazidim Cefixim ^u Cefpodoxim ^u	Phổ tác dụng mở rộng đối với các vi khuẩn Gram âm so với các thế hệ 1, 2. Càu khuẩn Gram dương hiếu khí: Thường ít tác dụng <i>in vitro</i> hơn so với cephalosporin thế hệ 1 và 2. Cefotaxim và ceftriaxon có hoạt tính mạnh hơn ceftizoxim đối với <i>Str. pneumoniae</i> . Càu khuẩn Gram âm hiếu khí: Có phổ tác dụng mở rộng đối với các vi khuẩn Gram âm so với thế hệ 1 và 2. Tác dụng tốt với <i>H. influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>N. meningitidis</i> và <i>Enterobacteriaceae</i> (như <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> sp., <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Providencia</i>) trong nhiễm khuẩn tại bệnh viện và cộng đồng. Một số chủng <i>Enterobacter</i> có khuynh hướng kháng với cephalosporin nên nhóm này thường không được chọn để điều trị nhiễm <i>Enterobacter</i> . Một nhóm phụ thế hệ 3 gồm ceftazidim, cefoperazon có tác dụng chống <i>P. aeruginosa</i> , nhưng ít có tác dụng chống càu khuẩn Gram dương hơn các thuốc thế hệ 3 khác. Các cephalosporin thế hệ 3 đường uống không có tác dụng trên <i>P. aeruginosa</i> và <i>Enterobacter</i> . Các cephalosporin thế hệ 3 nói chung không có tác dụng trên <i>Enterococcus</i> và <i>Listeria monocytogenes</i> . Vi khuẩn ký khí: Cefotaxim, ceftriaxon và ceftizoxim có tác dụng đối với vi khuẩn ký khí như <i>B. fragilis</i> .			Các đặc tính được lý Cơ chế tác dụng Các cephalosporin cũng có cơ chế tác dụng ác chế sự tổng hợp peptidoglycan của thành tế bào vi khuẩn tương tự các penicilin. Thuốc có tác dụng diệt khuẩn nên áp dụng được cho người bệnh suy giảm miễn dịch. Cơ chế kháng cephalosporin của vi khuẩn Vi khuẩn kháng cephalosporin có thể tự nhiên hoặc mắc phải do một hoặc nhiều yếu tố phối hợp. Khả năng kháng cephalosporin của vi khuẩn có thể do kháng sinh không tới được các vị trí tác dụng, do biến đổi các protein gắn penicilin (PBP)-dích của cephalosporin, hoặc do các enzym beta-lactamase của vi khuẩn phá hủy vòng beta-lactam làm mất tác dụng của cephalosporin. Cơ chế cuối cùng này là cơ chế kháng cephalosporin phổ biến nhất. Các cephalosporin nhạy cảm với beta-lactamase ở mức độ khác nhau. Ví dụ, trong các cephalosporin thế hệ 1, cefazolin nhạy cảm với sự thủy phân bởi beta-lactamase do <i>S. aureus</i> tiết ra nhiều hơn so với cefalothin. Cefoxitin, cefuroxim và cephalosporin thế hệ 3 kháng lại sự thủy phân bởi beta-lactamase của vi khuẩn Gram âm hơn cephalosporin thế hệ 1. Cephalosporin thế hệ 3 nhạy cảm với sự thủy phân bởi beta-lactamase (typ I) cảm ứng được thể nhiễm sắc mã hóa. Sự cảm ứng các beta-lactamase typ I này xảy ra khi sử dụng các cephalosporin thế hệ 3 hoặc 2 và/hoặc imipenem để điều trị trực khuẩn Gram âm ura khí (đặc biệt là <i>Enterobacter</i> spp., <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Morganella</i> , <i>Serratia</i> , <i>Providencia</i> và <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) có thể dẫn đến việc kháng tất cả các cephalosporin thế hệ 3. Tuy nhiên, cephalosporin thế hệ 4 như cefepim là những chất cảm ứng yếu của beta-lactamase typ I và ít bị thủy phân bởi beta lactamase typ I hơn so với thuốc thế hệ 3. Một điểm quan trọng cần nhớ là không một cephalosporin nào có tác dụng đáng tin cậy đối với các vi khuẩn sau: <i>Streptococcus pneumoniae</i> kháng penicilin, <i>Staphylococcus aureus</i> kháng methicilin, <i>Staphylococcus epidermidis</i> kháng methicilin và <i>Staphylococcus coagulase</i> - âm tính khác, <i>Enterococcus</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Legionella micdadei</i> , <i>C. difficile</i> , <i>Pseudomonas maltophilia</i> , <i>P. putida</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> , các loài <i>Acinetobacter</i> , và tất nhiên không có tác dụng chống nấm như <i>Candida albicans</i> .
Thể hệ 4	Cefepim	Phổ kháng khuẩn rộng hơn so với thuốc thế hệ 3 và có độ bền vững cao đối với sự thủy phân bởi các beta-lactamase qua trung gian nhiễm sắc thể và plasmid. Ví dụ: Càu khuẩn Gram dương sinh hay không sinh penicillinase: <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> (trừ các chủng kháng meticilin), <i>S. pyogenes</i> (nhóm A beta tan huyết), <i>Streptococcus agalactiae</i> (nhóm B), <i>Streptococcus viridans</i>			Dược động học Các cephalosporin có thể dùng ở dạng uống hoặc tiêm, thường dạng tiêm phổ biến hơn (Bảng 1). Tuy nhiên kháng sinh dạng uống hiện có đều không thể thay thế cho dạng tiêm trong điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn nặng. Tỷ lệ liên kết của cephalosporin với protein huyết tương thường ở mức trung bình (50 - 80%) và yếu (< 50%). Những chất có tỷ lệ liên kết trên 90% bao gồm cefotetan, cefpiramid, cefonicid, ceftriaxon. Đây là những chất có nửa đời sinh học ($t_{1/2}$) dài hơn những chất có tỷ lệ liên kết với protein huyết tương dưới 90%; ví dụ $t_{1/2}$ của ceftriaxon tới 8 giờ trong khi $t_{1/2}$ của các cephalosporin khác thông thường chỉ từ 0,4 đến 2,6 giờ.

Các kháng sinh thế hệ 1 không qua hàng rào máu não, ngay cả khi bị viêm, trong khi các kháng sinh thế hệ 3 (trừ cefoperazon) qua được và đạt nồng độ điều trị khi viêm màng não. Cephalosporin cũng qua được nhau thai; đạt nồng độ cao trong hoạt dịch và dịch màng ngoài tim. Khả năng thâm của các cephalosporin thế hệ 3 vào trong thủy dịch mắt khá tốt nếu dùng đường toàn thân, nhưng thuốc thâm kém vào dịch thủy tinh thể. Thuốc đạt nồng độ đủ để điều trị nhiễm khuẩn mắt do vi khuẩn Gram dương và Gram âm khi dùng đường toàn thân. Hầu hết các cephalosporin không bị chuyển hóa qua gan mà bài xuất nguyên dạng qua nước tiểu; vì vậy cần phải hiệu chỉnh lại liều các thuốc này đối với người bệnh suy thận. Probenecid làm chậm sự tiết qua ống thận của phần lớn các cephalosporin. Cefoperazon và cefpiramid bị chuyển hóa qua gan qua phản ứng liên hợp và bài xuất qua mật rồi đổ vào ruột, do đó đây là 2 thuốc có nồng độ trong mật cao nhất.

Đặc tính dược động học/dược lực học (Pharmacokinetics/ Pharmacodynamics hay PK/PD)

Chỉ số PK/PD biểu thị mối liên hệ giữa nồng độ thuốc trong máu và tác dụng diệt khuẩn *in vivo* của kháng sinh. Đặc tính PK/PD của beta-lactam là tác dụng diệt khuẩn phụ thuộc thời gian và có tác dụng hậu kháng sinh (PAE) ngắn; do đó chế độ liều khuyến khích là chia nhiều lần trong ngày hoặc truyền tĩnh mạch kéo dài (trừ các thuốc có $t_{1/2}$ dài). Thời gian truyền kháng sinh cần được cân nhắc dựa trên độ ổn định của kháng sinh khi đã pha loãng trong dung môi tương hợp. $T > MIC$ là chỉ số có tương quan với hiệu quả điều trị của nhiều kháng sinh beta-lactam. Các nghiên cứu trên mô hình động vật cho thấy hiệu quả diệt khuẩn tốt khi nồng độ thuốc trong máu cao hơn nồng độ úc chế tối thiểu (MIC) từ 1 - 4 lần; khoảng thời gian $T > MIC$ dao động tùy theo vi khuẩn: Với Streptococci và Enterobacteriaceae, $T > MIC$ (khi thử trên động vật) phải bảo đảm 60 - 70% nhưng với *S. aureus* chỉ cần 40 - 50% khoảng liều.

Tác dụng không mong muốn

Do cấu trúc tương tự giữa penicilin và cephalosporin nên người bệnh đã bị dị ứng với penicilin có thể bị dị ứng chéo khi dùng cephalosporin. Các nghiên cứu về miễn dịch cho thấy phản ứng chéo vào khoảng 20% số bệnh nhân bị dị ứng với penicilin, nhưng nghiên cứu lâm sàng cho thấy tỷ lệ thấp hơn nhiều (khoảng 1%). Không có test da nào có thể dự đoán một cách tin cậy người bệnh sẽ có dị ứng với cephalosporin hay không.

Phản ứng quá mẫn đối với các cephalosporin là phản ứng không mong muốn thường gặp nhất và không có chứng cứ nào cho thấy cephalosporin này gây mẫn cảm ít hoặc nhiều hơn so với cephalosporin khác. Các phản ứng tức thời bao gồm phản vệ, co thắt phế quản, mày đay. Phản ứng da hay gấp là ban đỏ sần (thường xảy ra sau vài ngày điều trị). Dị ứng có thể kèm hoặc không kèm sốt, tăng bạch cầu ái toan.

Người bệnh có tiền sử dị ứng nhẹ hoặc đã có phản ứng từ lâu trước đây với penicilin thì ít có nguy cơ phát ban hoặc phản ứng dị ứng khác đối với cephalosporin. Tuy nhiên, người bệnh có phản ứng gần đây nặng và tức thời với penicilin thì khi dùng cephalosporin phải hết sức thận trọng hoặc tốt nhất nên tránh sử dụng.

Phản ứng Coombs dương tính thường gặp ở người dùng liều cao cephalosporin. Cephalosporin có thể gây úc chế tuy xương, đặc trưng là giảm bạch cầu hạt nhưng hiếm gặp.

Cephalosporin được coi là có tiềm năng độc với thận, mặc dù mức độ độc ít hơn aminoglycosid hoặc polymyxin. Hoại tử ống thận đã xảy ra khi dùng cephaloridin với liều trên 4 g mỗi ngày (hiện tại kháng sinh này đã bị rút khỏi thị trường). Những cephalosporin khác ít độc hơn nhiều, hiếm khi thấy dấu hiệu độc với thận khi dùng đơn độc và ở liều điều trị. Dùng liều cao cefalothin có thể gây

hoại tử ống thận cấp trong một số trường hợp, liều thường dùng (8 - 12 g/ngày) đã gây độc với thận ở người đã mắc bệnh thận từ trước. Có bằng chứng cho thấy, khi sử dụng đồng thời cefalothin và gentamicin hoặc tobramycin, xuất hiện tác dụng hiệp đồng gây độc với thận, đặc biệt rõ ở người trên 60 tuổi. Tiêu chảy có thể xảy ra khi dùng cephalosporin và thường gấp hơn khi dùng cefoperazon, có thể do cefoperazon thải trừ chủ yếu qua mật. Tiêu chảy và viêm ruột kết giả mạc do *Clostridium difficile* đã được ghi nhận khi sử dụng kháng sinh, trong đó có các kháng sinh cephalosporin. Cần phải chú ý phản ứng không dung nạp rượu (phản ứng giống disulfiram) khi dùng cefamandol, cefotetan, moxalactam và cefoperazon.

Chảy máu nặng do giảm prothrombin huyết, giảm tiểu cầu và/hoặc rối loạn chức năng tiểu cầu đã được thông báo ở nhiều kháng sinh cephalosporin, trong đó thường gấp hơn với các chất có chuỗi N-methylthiotetrazol như cefamandol, cefoperazon trên các người bệnh thiếu hụt vitamin K, suy thận, phẫu thuật cắt ống tiêu hóa.

Chóng chỉ định

Người bệnh có tiền sử mẫn cảm với cephalosporin.

Riêng với ceftriaxon: Do nguy cơ ceftriaxon đẩy bilirubin ra khỏi liên kết với protein huyết tương, gây tăng bilirubin huyết dẫn đến hội chứng não - gan, do đó không được dùng cho trẻ sơ sinh, đặc biệt là trẻ sơ sinh thiếu tháng và trẻ sơ sinh có vàng da do tan máu, giảm albumin huyết. Không được trộn lẫn ceftriaxon với các dung dịch tiêm tĩnh mạch có calci (bao gồm cả dịch truyền nuôi dưỡng nhân tạo qua đường tĩnh mạch có chứa calci) do nguy cơ gặp tua muối calci gây tắc mạch, đặc biệt dễ xảy ra ở trẻ sơ sinh và sơ sinh đẻ non tháng.

Tương tác thuốc cần lưu ý

Cần theo dõi chức năng thận khi phối hợp các cephalosporin với kháng sinh nhóm aminoglycosid, nhóm polypeptid, nhóm lợi tiểu quai.

Lựa chọn cephalosporin

Cephalosporin thế hệ 1: Như cefalotin và cefazolin, có tác dụng tốt chống vi khuẩn Gram dương nhưng ít có tác dụng chống vi khuẩn Gram âm. Phần lớn cầu khuẩn Gram dương nhạy cảm với thuốc (trừ *Enterococcus*, *S. aureus* kháng methicillin và *S. epidermidis*). Đa số vi khuẩn ký khí ở miệng thường nhạy cảm, nhưng nhóm vi khuẩn *Bacteroides fragilis* thường kháng thuốc. Tác dụng chống *Moraxella catarrhalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae* và *P. mirabilis* thường là tốt. Tuy vậy, ở Việt Nam các chủng vi khuẩn thường có mức kháng kháng sinh cao nên cần cân nhắc trước khi lựa chọn. Các cephalosporin thế hệ 1 dùng đường uống được dùng để điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng, nhiễm khuẩn da và các mô mềm thể nhẹ ở cộng đồng. Do tỷ lệ nhiễm *S. aureus* kháng meticillin tăng nên chỉ định này bị hạn chế. Thuốc thế hệ 1 dùng đường tiêm là thuốc thường được chọn để dự phòng trong đa số phẫu thuật sạch, tuy nhiên nếu tỷ lệ nhiễm tụ cầu kháng meticillin cao sau phẫu thuật thì phải dùng thuốc khác như vancomycin.

Cephalosporin thế hệ 2: Có tác dụng chống vi khuẩn Gram âm tốt hơn đôi chút so với thế hệ 1 nhưng kém hơn nhiều so với cephalosporin thế hệ 3. Một nhóm phụ thế hệ 2 (cefoxitin, cefotetan, cefmetazol) có tác dụng chống vi khuẩn ký khí, trong đó có *Bacteroides fragilis* và được dùng điều trị nhiễm khuẩn vùng bụng, viêm ruột thừa, nhiễm khuẩn trong sản khoa do vi khuẩn ký khí, đồng thời dùng trong dự phòng phẫu thuật với các phẫu thuật đại - trực tràng hoặc cắt bỏ tử cung.

Cephalosporin thế hệ 3: Nói chung ít có tác dụng chống cầu khuẩn Gram dương hơn thế hệ 1, nhưng có tác dụng tốt hơn nhiều đối với họ Enterobacteriaceae, kể cả các chủng tiết beta-lactamase.

Một nhóm phụ thế hệ 3 gồm ceftazidim, cefoperazon có tác dụng chống *Pseudomonas aeruginosa*, nhưng ít có tác dụng chống cầu khuẩn Gram dương hơn các thuốc thế hệ 3 khác. Tác dụng chống *Pseudomonas aeruginosa* phải được cân nhắc rất thận trọng vì có sự khác nhau lớn về tỷ lệ kháng thuốc, tùy thuộc vào việc sử dụng kháng sinh ở các bệnh viện và trong cộng đồng. Cephalosporin thế hệ 2 nhìn chung được chỉ định cho nhiễm khuẩn do các vi khuẩn đa kháng (*Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Haemophylus*). Các cephalosporin thế hệ 3 đường uống được chỉ định trong nhiễm khuẩn hô hấp và tiết niệu.

Ceftriaxon được chỉ định để điều trị bệnh lậu, hạ cam và bệnh Lyme nặng. Do thuốc vào được dịch não tủy nên cephalosporin thế hệ thứ 3 được dùng để điều trị viêm màng não do *S. pneumoniae, meningococcus, H. influenza*. Ở người già bị viêm màng não có khả năng gặp *Listeria monocytogenes* nên phối hợp cephalosporin thế hệ 3 với ampicilin hoặc trimethoprim-sulfamethoxazol cho tới khi *L. monocytogenes* bị loại. Ceftazidim được dùng để điều trị viêm màng não do *Pseudomonas*. Liều lượng dùng để điều trị viêm màng não phải ở cao hơn liều khuyến cáo vì nồng độ thuốc trong dịch não tuỷ chỉ bằng 10 - 20% nồng độ thuốc trong huyết thanh. Cefdinir và cefpodoxim là các thuốc uống tác dụng tốt với các trường hợp nhiễm *S. pneumoniae* và *S. aureus*.

Cephalosporin thế hệ 4: Như cefepim có phổ kháng khuẩn rộng hơn thế hệ 3 và có độ bền vững cao đối với sự thủy phân bởi các beta-lactamase qua trung gian nhiễm sắc thể và plasmid nên có tác dụng trên một số vi khuẩn họ *Enterobacteriaceae* đã kháng các cephalosporin khác; tác dụng mạnh hơn ceftazidim và ngang cefotaxim đối với *Streptococcus* và các chủng *S. aureus* nhạy cảm meticilin. Kháng sinh thế hệ 4 được dùng để điều trị nhiễm trực khuẩn Gram âm ưa khí đã kháng với cephalosporin thế hệ 3. Thuốc cũng thường được dùng theo kinh nghiệm để điều trị người bệnh sốt giảm bạch cầu trung tính.

Liều lượng và cách dùng

Đây là nhóm thuốc có phạm vi điều trị rộng và mức liều dao động lớn. Liều lượng tùy thuộc vào mức độ nặng của bệnh.

Độ dài điều trị phải bảo đảm cho đến khi hết triệu chứng hoặc có bằng chứng hết vi khuẩn và tiếp tục ít nhất 48 - 72 giờ sau đó. Nhiễm khuẩn do *Streptococci* beta tan huyết nên điều trị ít nhất 10 ngày. Trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng như nhiễm khuẩn huyết, viêm nội tâm mạc hoặc viêm tủy xương, thời gian điều trị phải kéo dài ít nhất 4 đến 6 tuần.

Liều cho người bệnh suy thận cần được hiệu chỉnh theo chức năng thận qua độ thanh thải creatinin (Cl_{cr}), trừ cefoperazon và ceftriaxon.

Các cephalosporin ở những dạng bào chế phù hợp có thể sử dụng bằng đường uống hoặc đường tiêm. Tiêm bắp có thể gây đau nên phải tiêm sâu. Có những dạng bào chế tiêm bắp có pha thêm chất gây tê (lidocain) vào dung môi để giảm đau nhưng cần lưu ý không được đưa vào tĩnh mạch dạng này vì nguy cơ tụt huyết áp, loạn nhịp tim và có thể dẫn đến tử vong. Tiêm tĩnh mạch phải đưa chậm (3 - 7 phút). Truyền tĩnh mạch có thể truyền ngắn quãng hoặc truyền liên tục kéo dài. Tuy nhiên khi đưa theo đường tĩnh mạch cần lưu ý có thể gây viêm tắc tĩnh mạch, đặc biệt khi dùng liều cao kéo dài. Cần sử dụng kim nhỏ, đưa vào các tĩnh mạch lớn và luôn thay đổi vị trí tiêm.

Cephalosporin ở dạng dung dịch chỉ ổn định được một thời gian ngắn trừ trường hợp đông lạnh. Thuốc này cũng tương tự với hầu hết các thuốc tiêm khác, đặc biệt là kháng sinh nhóm aminoglycosid. Do đó không được trộn lẫn trong cùng bơm tiêm với thuốc tiêm khác; đặc biệt không được tiêm ở cùng một chỗ,

cùng thời điểm với aminoglycosid.

Kết luận

Trong tất cả loại thuốc kháng sinh, cephalosporin được dùng nhiều nhất, nhưng cũng bị lạm dụng nhiều nhất, đặc biệt là các cephalosporin thế hệ 3 và thế hệ 4. Hậu quả không tránh khỏi của sử dụng tràn lan đã làm xuất hiện ngày càng nhiều các vi khuẩn kháng thuốc, đòi hỏi ngày càng tăng nhu cầu tìm thuốc mới. Tránh lạm dụng kháng sinh là cách tốt nhất để kiểm soát vi khuẩn kháng thuốc. Do đó, cần định hướng sử dụng cephalosporin để hạn chế vi khuẩn kháng thuốc. Các hướng dẫn và thông tin chính thức về cách sử dụng hợp lý, an toàn và hiệu quả các thuốc kháng sinh nhóm cephalosporin đã được biên soạn trong chuyên luận riêng. Tuân thủ hướng dẫn điều trị, quy định hội chẩn khi kê đơn với các cephalosporin thế hệ 3 và thế hệ 4, tăng cường cập nhật kiến thức trong sử dụng kháng sinh là những biện pháp góp phần giảm tỷ lệ kháng thuốc và bảo vệ được những nhóm kháng sinh quý, hiệu quả cao và độc tính thấp như các cephalosporin.

THUỐC CHỐNG LOẠN THẦN, XỬ TRÍ CÁC TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Đại cương

Loạn thần hay rối loạn tâm thần là thuật ngữ chỉ tình trạng các chức năng tâm lý - trí tuệ của một cá nhân bị suy giảm và/hoặc biến đổi gây ảnh hưởng tới các hành vi và cách ứng xử của người đó trong môi trường gia đình và xã hội. Rối loạn tâm thần xảy ra do nhiều yếu tố nguyên nhân khác nhau, từ bên ngoài hoặc bên trong, tác động trực tiếp hoặc gián tiếp tới cơ thể và hệ thần kinh. Hậu quả là các quá trình chức năng như cảm giác, tri giác, ý thức, trí nhớ, tư duy, ngôn ngữ và cả tính tình tác phong của người bệnh có thể bị sai lệch, không phù hợp với thực tại khách quan làm cho người bệnh khó hòa nhập với môi trường xã hội.

Có nhiều biểu hiện và bệnh cảnh lâm sàng khác nhau của các rối loạn tâm thần đã được nêu trong Phân loại bệnh quốc tế lần thứ X (ICD-X); các Tiêu chuẩn chẩn đoán trình bày trong sách Chẩn đoán và Thông kê các Rối loạn Tâm thần lần thứ IV của Hiệp hội Tâm thần học Mỹ (DSM-IV) cũng đang được áp dụng rộng rãi trên thế giới.

Việc sử dụng các chất tác động tâm trí để điều trị các rối loạn tâm thần đã được biết đến từ xa xưa. Với sự phát triển mạnh mẽ của khoa học kỹ thuật và sự ra đời của nhiều thuốc mới, Được lý Tâm thần học ngày càng đóng vai trò quan trọng trong xử trí các biểu hiện bệnh lý tâm thần. Hiện nay bốn loại thuốc chủ yếu thường được sử dụng trong lâm sàng là: Thuốc chống trầm cảm, thuốc giải lo âu, thuốc điều hòa khí sắc và thuốc chống loạn thần. Nói chung, ngoài hiệu lực giải quyết được các biểu hiện phức tạp của các rối loạn tâm thần, các thuốc trên đều có một số tác dụng không mong muốn. Phạm vi nội dung của chuyên luận này đề cập đến việc xử trí các tác dụng không mong muốn của các thuốc chống loạn thần.

Phân loại thuốc chống loạn thần

Có hai loại thuốc chống loạn thần:

Thuốc chống loạn thần điển hình (thuốc chống loạn thần thế hệ thứ nhất).

Thuốc chống loạn thần không điển hình (thuốc chống loạn thần thế hệ thứ hai).

Các thuốc chống loạn thần thế hệ thứ nhất có tác dụng chủ yếu là chặn các thụ thể dopamin D_2 và có tác dụng không chọn lọc đối với bất cứ bốn thụ thể D_1, D_3, D_4, D_5 và do đó có thể gây các tác dụng không mong muốn, đặc biệt là các triệu chứng ngoại tháp và làm

tăng prolactin máu.

Thuốc chống loạn thần thứ hệ thứ nhất

Các thuốc chống loạn thần, điển hình là clorpromazin, dẫn xuất của phenothiazin còn được gọi là “các thuốc an thần kinh” (neuroleptics) hoặc “các thuốc bình thần chủ yếu” (major tranquilizers). Nói chung các thuốc này thường làm cho người bệnh trở nên bình tĩnh nhưng không làm suy giảm ý thức và không gây kích thích nghịch đảo. Trong lâm sàng các thuốc chống loạn thần được sử dụng để trầm tĩnh người bệnh kích động do bất kỳ bệnh lý tâm thần nào như tâm thần phân liệt, hưng cảm, tổn thương não, sảng nhiễm độc hoặc kích động trầm cảm.

Có thể chia ra ba nhóm chính:

Nhóm 1: Clorpromazin, levomepromazin và promazin có tác dụng an thần mạnh, còn các tác dụng thứ phát kháng muscarin và ngoại tháp vừa phải.

Nhóm 2: Pericyazine và pipotiazin có tác dụng an thần vừa phải, tác dụng kháng muscarin rõ, còn tác dụng ngoại tháp ít hơn nhóm 1 và 3.

Nhóm 3: Fluphenazin, perphenazin, proclorperazin và trifluoperazin có đặc tính chung là ít tác dụng an thần và kháng muscarin hơn nhưng tác dụng phụ ngoại tháp mạnh hơn nhóm 1 và 2.

Bên cạnh ba nhóm trên còn có các thuốc thuộc nhóm hóa học khác thường giống các phenothiazin nhóm 3 về tính chất tác động lâm sàng bao gồm: Các butyrophenon (benperidol và haloperidol), diphenylbutylpiperidin (pimozid), thioxanthen (flupentixol và zuclopentixol) và benzamid (sulpirid).

Thuốc chống loạn thần thứ hệ thứ hai

Các thuốc chống loạn thần thứ hai tác động đến nhiều thụ thể hơn so với thế hệ thứ nhất và tác động lâm sàng có nét khác hon, đặc biệt là các tác dụng không mong muốn.

Amisulpirid có tác dụng đối kháng chọn lọc đối với thụ thể D₂ và D₃, *Aripiprazol* là một chủ vận một phần D₂, một phần yếu tố 5-HT_{1a} và đối kháng thụ thể 5-HT_{2a}. Thuốc này có thể gây nôn và làm giảm prolactin máu.

Clozapin là một thuốc đối kháng thụ thể D₁, D₂, 5-HT_{2a}, alpha₁ và muscarin.

Olanzapin đối kháng thụ thể D₁, D₂, D₄, 5-HT_{2a}, histamin H₁ và muscarin.

Paliperidon là một chất chuyển hóa của risperidon.

Quetiapine là một thuốc đối kháng thụ thể D₁, D₂, 5-HT_{2a}, alpha₁ và histamin H₁.

Risperidon đối kháng thụ thể D₂, 5-HT_{2a}, alpha₁ và histamin H₁.

Các tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn là những phản ứng xảy ra ở người bệnh trong quá trình được điều trị. Đây là những vấn đề thường gặp trong lâm sàng đặc biệt ở những người bệnh được sử dụng đồng thời nhiều loại thuốc. Có nhiều yếu tố nguyên nhân khác nhau cũng như có thể liên quan đến nhiều cơ chế bệnh sinh cần được xem xét: Từ cấu trúc hóa học của dược chất, tác dụng và liều lượng thuốc đến tương tác của các thuốc; từ cơ địa, phản ứng đặc ứng đến vai trò của di truyền dị ứng ở từng người bệnh.

Đối với các thuốc chống loạn thần, các tác dụng không mong muốn có nhiều biểu hiện lâm sàng khác nhau bao gồm:

Toàn thân: Sốt quá cao.

Nội tiết: Tăng tiết sữa, mất kinh, vú to nam giới, rối loạn chức năng tuyến giáp, rối loạn tình dục, tăng prolactin huyết.

Chuyển hóa: Ăn nhiều.

Ngoài da: Trứng cá, hồng ban đa dạng hoặc hội chứng Stevens-Johnson, sẩn lichen, viêm da ánh sáng, nổi mày đay.

Huyết học: Mất bạch cầu đa nhân, thiếu máu tan huyết, tăng bạch cầu, sưng hạch.

Tím mạch: Rối loạn nhịp tim, bệnh cơ tim, hạ huyết áp, thuyên tắc tĩnh mạch.

Tiêu hóa: Vàng da, táo bón, tổn thương tế bào gan.

Thận - tiết niệu: Rối loạn chức năng bàng quang.

Thân kinh: Rối loạn ngoại tháp, nhức đầu, co giật, loạn choạng.

Mắt: Nhìn mờ, viêm thần kinh thị giác, bệnh võng mạc.

Trên các người bệnh đang được điều trị có thể gặp một hoặc nhiều biểu hiện khác nhau nói trên nhưng có hai nhóm bệnh cảnh cần được đặc biệt quan tâm là các biểu hiện ngoại tháp và hội chứng ác tính thuốc an thần kinh.

Dự phòng các tác dụng không mong muốn

Cũng như đối với nhiều loại thuốc khác được sử dụng trong lâm sàng, thường khó đoán trước sự xuất hiện các tác dụng không mong muốn ở một người bệnh được dùng thuốc chống loạn thần. Do đó, đề góp phần vào việc dự phòng có một số điểm cần được chú ý như sau:

Trong quá trình hồi bệnh và thăm khám, cần khai thác kỹ tiền sử bệnh tật, chú trọng tới các yếu tố gây dị ứng, các thuốc đã và đang dùng, thể trạng và cơ địa của người bệnh.

Xét nghiệm cận lâm sàng bao giờ cũng chú trọng tới các chức năng máu, gan, thận cũng như không bỏ qua các thăm dò chuyên khoa như ghi điện não, ghi điện tim và các kết quả hình ảnh học thần kinh.

Sau khi đã có chẩn đoán lâm sàng và được chỉ định điều trị, thầy thuốc chuyên khoa cần lựa chọn thuốc chống loạn thần phù hợp với bệnh cảnh lâm sàng, cho liều lượng thuốc cần thiết với bệnh trạng cũng như cân nhắc đường đưa thuốc vào cơ thể người bệnh. Luôn thận trọng khi phải kết hợp nhiều loại thuốc chống loạn thần khác nhau và khi cho sử dụng liều cao.

Ngoài việc theo dõi người bệnh hàng ngày trên lâm sàng, cần có kế hoạch định kỳ xét nghiệm kiểm tra các chức năng máu, gan, thận của người bệnh.

Đặc biệt cũng cần quan tâm tới các nhân viên y tế, y tá, điều dưỡng thường hay bị phơi nhiễm với các thuốc chống loạn thần vì thực tế cho thấy đôi khi có thể xảy ra dị ứng ngoài da.

Xử trí tác dụng không mong muốn

Khi nghi ngờ xảy ra tác dụng không mong muốn, người bệnh cần được thăm khám kiểm tra toàn trạng và xem xét hồ sơ bệnh án phản ánh quá trình điều trị. Các xét nghiệm cận lâm sàng và thăm dò chức năng cần thiết được tiến hành nhanh chóng, chú ý tới các chức năng tim - mạch, tiêu hóa, thận - tiết niệu, máu,... Cần cân nhắc việc giảm liều hoặc ngừng thuốc ngay, đồng thời hội chẩn với các chuyên khoa liên quan.

Người bệnh cần được tăng cường nghỉ ngơi, tránh ra nắng, bù đủ nước và thức ăn dinh dưỡng, được theo dõi thân nhiệt, mạch, huyết áp đều hàng ngày. Luôn đề phòng người bệnh bị vấp ngã do rối loạn vận động, rối loạn thi giác, hạ huyết áp tư thế.

Ngoài ra khi có chỉ định điều trị bằng một loại thuốc mới, cần thận trọng thăm dò liều lượng và theo dõi người bệnh trong suốt quá trình dùng thuốc.

Xử trí các biểu hiện ngoại tháp

Các biểu hiện ngoại tháp là những triệu chứng khá phổ biến đối với các thuốc nhóm phenothiazin - piperazin (như fluphenazin, perphenazin, proclorperazin, trifluoperazin) và butyrophenon (như benperidol, haloperidol). Các triệu chứng lâm sàng thường phụ thuộc vào liều lượng thuốc, loại thuốc và độ nhạy cảm của từng người bệnh.

Hội chứng Parkinson do thuốc an thần kinh

Người bệnh có các triệu chứng giống như trong bệnh Parkinson là run khi nghỉ, tăng trương lực cơ, vận động chậm chạp, tăng tiết nhiều dãi, v.v... Các dấu hiệu và triệu chứng thường xuất hiện một thời gian sau khi người bệnh được dùng các thuốc an thần kinh là các chất chặn thụ thể dopamin cũng như các chất làm giảm dopamin. Tỷ lệ mắc có thể từ 15 đến 61% các trường hợp với đặc điểm ở người cao tuổi và phụ nữ thường mắc cao hơn nam giới. Nói chung biểu hiện bệnh hay xảy ra với liều điều trị, ngoại trừ clozapin. Khi giảm hoặc ngừng thuốc, hội chứng này có thể tiến triển tốt nhưng cũng có khi kéo dài tới 18 tháng.

Có thể sử dụng các chất kháng cholin và amantadin trong xử trí hội chứng Parkinson; còn levodopa chỉ có tác dụng khi lượng dopamin bị suy giảm nặng.

Loạn trương lực cơ cấp tính

Đây là một biến chứng cấp xảy ra khi điều trị bằng các thuốc có tác dụng đối vận thụ thể dopamin, thường gặp khi cần xử trí nhanh một người bệnh tâm thần kích động. Người ta nhận thấy phản ứng diễn ra trong vòng 48 giờ ở phần lớn các trường hợp. Biểu hiện lâm sàng là trạng thái các cơ luôn bị co gây ra các động tác co vặt tái diễn và các tư thế bất thường, có thể thấy rõ ở các cơ mắt, mặt, hàm, lưỡi, gáy, thân mình nhưng ít khi ở các chi. Hai yếu tố nguy cơ đang chú ý là tuổi người bệnh thường trẻ và các thuốc ức chế thụ thể D₂ như risperidon, bupropion, ziprasidone và clozapin.

Khi xử trí cơn loạn trương lực cơ có thể sử dụng các chất kháng cholin và kháng histamin như diphenhydramin, benztropine mesylate hoặc biperiden. Đôi khi có thể dùng diazepam đường tĩnh mạch. Ngoài ra cũng có thể dùng chất kháng cholin để dự phòng khi sử dụng các thuốc có tác dụng đối vận thụ thể dopamin.

Đứng ngồi không yên (akathisia)

Đứng ngồi không yên là tình trạng người bệnh luôn vận động quá mức kết hợp với nhu cầu cấp thiết phải di động cơ thể, có thể gặp ở người mắc bệnh Parkinson đã lâu, nhưng hiện nay thường do tác dụng không mong muốn của thuốc an thần kinh, người bệnh có thể luôn luôn đi lại chỗ, quắn quại, luôn xoay trở mình trên giường hoặc có các động tác định hình lắc lư hay đung đưa cơ thể. Bản thân người bệnh cảm thấy bị căng thẳng, khó chịu không rõ rệt, bứt rứt nên thường xuyên có các biểu hiện vận động không kiềm chế được. Đứng ngồi không yên xảy ra khoảng từ 5 - 60 ngày sau khi dùng thuốc an thần kinh, phần lớn do tác dụng ức chế dopamin của thuốc. Tuy nhiên các loại thuốc mới thế hệ thứ hai đường như ít gây ra triệu chứng này.

Khi ngừng thuốc hoặc thay thuốc thường thấy tình trạng đứng ngồi không yên giảm nhưng có thể vẫn cần sử dụng các chất kháng cholin để điều trị. Amantadin, propantheline hoặc clonidine có tác dụng tốt. Một số nghiên cứu đề cập tới vai trò của miếng dán nicotine, cyproheptadine, mianserin và trazodone.

Loạn động muộn (tardive dyskinesia)

Đặc điểm của loạn động muộn do thuốc an thần kinh là tình trạng các cơ bắp luôn bị co hoặc vặn gập cho toàn cơ thể có một tư thế bất thường không ổn định. Loạn động muộn thường xảy ra khi người bệnh loạn thần được dùng thuốc điều trị với liều cao và trong thời gian dài. Các triệu chứng phổ biến là những động tác bất thường, không hữu ý, xuất hiện một cách tự động và thành nhịp ở mặt, hàm, lưỡi, đầu, cổ, gáy. Bệnh cảnh này đặc biệt hay xuất hiện ở người cao tuổi nhưng cũng có khi xảy ra với liều thuốc an thần kinh thấp và khi ngừng thuốc.

Xử trí loạn động muộn có thể dùng chất kháng cholin như trihexyphenidyl, ethopropazine hoặc các chất ức chế dopamin như benzodiazepine, baclofen, valproate.

Xử trí hội chứng ác tính thuốc an thần kinh

Hội chứng ác tính thuốc an thần kinh là một phản ứng đặc ứng đôi khi có thể ảnh hưởng tới sinh mạng của người bệnh. Có ba triệu chứng chủ yếu là:

Sốt quá cao, thường kèm theo các rối loạn thực vật như nhịp tim nhanh, toát mồ hôi và huyết áp không ổn định.

Dấu hiệu ngoại tháp, thường thấy tăng trương lực cơ hoặc loạn trương lực đi kèm với tăng các men cơ.

Biến đổi trạng thái tâm trí như lú lẫn, kích động.

Bệnh cảnh này diễn ra đột ngột trong khi người bệnh đang được dùng thuốc chống loạn thần không phải với liều độc. Tình trạng sốt quá cao kéo dài và có thể cơ toàn thể có thể dẫn đến tiêu cơ vân và suy thận.

Hội chứng bệnh lý này có thể xuất hiện sớm sau khi người bệnh được dùng liều thuốc đầu tiên hoặc bất kỳ thời điểm nào trong quá trình điều trị nhưng phần lớn xảy ra khi người bệnh dùng thuốc kéo dài. Mọi triệu chứng đều biểu hiện rõ trong vòng 24 giờ, tối đa trong vòng 72 giờ. Khi được xử trí đúng, người bệnh có thể phục hồi sức khỏe dần trong vài tuần; tuy nhiên đây là tình trạng rất nguy hiểm và tỷ lệ tử vong có thể lên tới 20% các trường hợp.

Tất cả các chất ức chế thụ thể D₂ đều có thể kích hoạt hội chứng ác tính thuốc an thần kinh, kể cả clozapin và tetrabenazine, haloperidol. Hiện nay vẫn chưa rõ cơ chế sinh bệnh lý của hội chứng ác tính thuốc an thần kinh nhưng đã có trường hợp xảy ra bệnh cảnh tương tự khi ngừng đột ngột thuốc levodopa cho thấy có thể do cơ chế thiếu hụt cấp tính dopamin.

Hội chứng ác tính thuốc an thần kinh yêu cầu phải được xử trí cấp cứu, trước hết là ngừng ngay mọi thuốc chống loạn thần đồng thời triển khai các kỹ thuật và biện pháp điều trị tích cực. Người bệnh cần được bảo đảm thông khí, chống kiệt nước, ổn định chức năng tim - mạch, hô hấp, tiết niệu, tiêu hóa, đề phòng loét do tỳ đè, đảm bảo dinh dưỡng, bình ổn tâm lý,... Cần cân nhắc việc sử dụng các thuốc điều trị triệu chứng như dantrolene, bromocriptine, levodopa hoặc carbamazepine. Sau điều trị có khi còn thấy trạng thái căng trương lực tâm thần (catatonie) kéo dài từ vài tuần đến vài tháng.

Kết luận

Sự ra đời của các thuốc điều trị bệnh tâm thần đã làm thay đổi bộ mặt của Tâm thần học nói chung, giúp giải quyết tốt các trường hợp rối loạn tâm thần trong các cơ sở chuyên khoa. Với nhiều phương thức khác nhau, đặc biệt là sử dụng các thuốc chống loạn thần trong điều trị đã mang lại kết quả khả quan trong thực hành lâm sàng. Tuy nhiên việc chỉ định hợp lý và sử dụng an toàn các thuốc chống loạn thần, luôn cảnh giác để phòng và kịp thời phát hiện xử trí các tác dụng không mong muốn là điều kiện tiên quyết để bảo đảm mục đích tối cao của điều trị là bảo đảm chất lượng cuộc sống cho mọi người bệnh.

TÌNH HÌNH BỆNH LAO, LAO KHÁNG THUỐC VÀ SỬ DỤNG HỢP LÝ THUỐC CHỐNG LAO

Bệnh lao là một bệnh lây truyền từ người sang người (hoặc động vật có vú) bằng đường hô hấp. Mặc dù nguyên nhân gây bệnh lao đã biết từ năm 1882, song mãi tới những năm cuối của thế kỷ 20, một số thuốc chống lao mới được tìm ra. Sau nhiều năm sử dụng, vi khuẩn lao đã dần kháng lại các thuốc chống lao hiện nay, hình thành một tình trạng lao kháng thuốc đang đe dọa loài người.

Tổ chức Y tế thế giới (WHO) thông báo hiện nay có khoảng một phần ba dân số thế giới đã nhiễm lao. Bệnh lao là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ hai trong các bệnh nhiễm trùng với khoảng 1,2 - 1,5 triệu người tử vong mỗi năm. Tình hình lao kháng thuốc

đang xảy ra ở hầu hết các quốc gia. Riêng năm 2010 trên toàn cầu có 12 triệu người mắc lao, trong đó mắc lao mới là 8,8 triệu người và gần nửa triệu người bệnh lao đa kháng thuốc.

Ở nước ta, theo số liệu điều tra dịch tễ lao toàn quốc năm 2007, tỷ lệ hiện mắc lao phổi của Việt Nam là 145/100 000 dân. Tỷ lệ lao kháng đa thuốc trong số người bệnh lao mới phát hiện là 2,3% và trong số người bệnh lao điều trị lại là 19,7%. Do vậy, WHO đã xếp Việt Nam đứng thứ 12 trong 22 nước có số người bệnh lao cao nhất thế giới và 14 trong 27 nước có tỷ lệ lao đa kháng thuốc cao trên toàn cầu.

Chẩn đoán lao phổi

Bệnh lao có 2 thời kì:

a. Thời kỳ nhiễm trùng lao tiềm tàng (latent infection): Khi cơ thể bị nhiễm vi khuẩn lao, nhưng không có triệu chứng lâm sàng. Những người có bằng chứng là nhiễm lao tiềm tàng cần được điều trị một liệu trình thuốc đơn giản (ví dụ isoniazid) để đề phòng phát triển thành lao bệnh.

b. Thời kỳ lao bệnh, là cơ thể có các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh lao hoạt động. Những người bệnh này phải được điều trị bằng các phác đồ nhiều thuốc kết hợp, mà không được điều trị bằng một thuốc đơn lẻ.

Vi khuẩn lao có thể gây bệnh tại tất cả các cơ quan của cơ thể. Hay gặp nhất và nguy hiểm nhất là bệnh lao phổi, chiếm tới 85% trong tổng số các thể bệnh lao. Những người bị lao phổi thường biểu hiện bằng: Ho khạc đờm trên 2 tuần hoặc có ho ra máu; kèm theo là các biểu hiện toàn thân như: Sốt nhẹ về chiều, ra mồ hôi trộm, gầy sút cân, mệt mỏi, kém ăn. Đặc biệt các biểu hiện này xảy ra ở những người có nguy cơ cao như có kèm thêm bệnh đái tháo đường, các bệnh mạn tính khác hoặc tiếp xúc với nguồn lây (làm việc trong môi trường có vi khuẩn lao như chăm sóc người bệnh lao phổi, phòng xét nghiệm vi khuẩn lao...).

Tiêu chuẩn để xác định bệnh lao phổi

Tìm thấy vi khuẩn kháng cồn - kháng toàn trong đờm (AFB) bằng soi kính hiển vi (phương pháp nhuộm Ziehl - Neelsen), nuôi cấy vi khuẩn lao (MTB) trên các môi trường đặc biệt theo phương pháp kinh điển (môi trường Loewenstein - Jensen) hoặc môi trường lỏng MGIT (mycobacteria growth indicator tube), hoặc ứng dụng các phương pháp sinh học phân tử (PCR - polymerase chain reaction)... tại các phòng xét nghiệm.

Hình ảnh tổn thương trên chụp X-quang phổi, phản ứng mạnh với tuberculin sẽ gợi ý cho chẩn đoán bệnh.

Bệnh lao kháng thuốc

Bệnh lao kháng thuốc là do đột biến kháng thuốc tại gen của vi khuẩn lao và có một phần tác động của con người gây nên. Trên phương diện vi sinh, kháng thuốc là do sự đột biến gen trong nhân tế bào vi khuẩn làm cho một loại thuốc nào đó bị mất hiệu lực điều trị đối với vi khuẩn đó. Tỷ lệ đột biến kháng của vi khuẩn với từng loại thuốc có khác nhau. Ví dụ với rifampicin, tỷ lệ đột biến kháng là $1/10^8$. Có nghĩa là trong 10^8 vi khuẩn sẽ có 1 con vi khuẩn có khả năng kháng rifampicin. Như vậy, nếu trong tổn thương lao phổi có càng nhiều vi khuẩn lao (các thể lao có hang, lao phát hiện muộn...) thì càng có khả năng tỷ lệ đột biến kháng cao.

Một trong các yếu tố tác động của con người làm tăng khả năng gây kháng thuốc là cách điều trị lao không đúng. Quản lý điều trị tốt người bệnh mắc lao khi vi khuẩn còn nhạy cảm thuốc là cách tốt nhất để ngăn chặn sự xuất hiện kháng đa thuốc.

Xác định sớm bệnh lao kháng đa thuốc và điều trị kịp thời, đầy đủ ngay giai đoạn đầu của bệnh là rất cần thiết để ngăn chặn việc lây truyền vi khuẩn kháng đa thuốc.

Theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới, hiện nay có thể dựa vào nuôi cấy vi khuẩn lao trong môi trường có thuốc chống lao (phương pháp xác định tỷ lệ) hoặc phương pháp nhân gen (polymerase chain

reaction - PCR) hoặc giải trình tự gen (spoligotyping) để xác định có kháng thuốc hay không.

Các loại kháng thuốc:

Kháng thuốc tiên phát: Là kháng thuốc ở người bệnh chưa từng điều trị thuốc chống lao, nay mắc bệnh lao kháng thuốc do lây nhiễm vi trùng lao kháng thuốc từ người bệnh bị lao kháng thuốc.

Kháng thuốc mắc phải (Acquired Drug Resistance): Là kháng thuốc xuất hiện ở người bệnh đã được điều trị lao ít nhất trên 1 tháng. Nhưng do điều trị không đúng gây ra các chủng lao kháng thuốc.

Kháng thuốc ban đầu (Primary Drug Resistance): Là những chủng trực khuẩn lao kháng thuốc ở những người bệnh không có tiền sử điều trị lao trước đó, hoặc dùng thuốc lao dưới 4 tuần.

Kháng đa thuốc (MDR-TB: Multi Drug Resistant TB): Trực khuẩn lao kháng đồng thời với cả rifampicin và isoniazid.

Siêu kháng thuốc (XDR-TB: Extensively Drug Resistant TB): Là bệnh lao ngoài kháng đa thuốc còn kháng thêm với bất cứ thuốc nào trong nhóm fluoroquinolon và kháng với ít nhất một loại thuốc chống lao hàng 2 dạng tiêm là capreomycin, kanamycin và amikacin.

Siêu siêu kháng thuốc (XXDR-TB: Extremely Drug Resistant): Kháng toàn bộ các thuốc chống lao (TDR-TB: Total Drug Resistant).

Nguyên tắc sử dụng thuốc chống lao

Thuốc chống lao hiện nay được phân loại thành 2 nhóm:

Các thuốc chống lao hàng 1: Bao gồm isoniazid, rifampicin, ethambutol và pyrazinamid.

Các thuốc chống lao hàng 2: Bao gồm acid aminosalicylic, capreomycin, cycloserin, ethionamid, một số aminoglycosid (streptomycin, amikacin, kanamycin) và một số loại thuốc dòng fluoroquinolon (như gatifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin). Thuốc chống lao hàng 2 thường độc hơn và kém hiệu quả hơn thuốc hàng 1, chỉ dùng khi chống chỉ định hoặc vi khuẩn kháng với thuốc hàng 1.

Nguyên tắc điều trị

Phối hợp các thuốc chống lao: Mỗi loại thuốc chống lao có cơ chế tác dụng khác nhau trên vi khuẩn lao (diệt khuẩn, kìm khuẩn) và vi khuẩn có tỷ lệ đột biến kháng với mỗi thuốc khác nhau, do vậy phải phối hợp ít nhất 3 loại thuốc chống lao trong giai đoạn ban đầu và ít nhất 2 loại trong giai đoạn duy trì để tăng tác dụng diệt khuẩn và giảm tỷ lệ đột biến đồng thời với các thuốc sử dụng. Ví dụ dùng đồng thời 2 loại thuốc rifampicin và isoniazid thì tỷ lệ đột biến kháng với 2 loại thuốc sẽ là $1/10^6 \times 1/10^8 = 1/10^{14}$ (thấp hơn rất nhiều so với dùng đơn lẻ 1 thuốc).

Phải dùng thuốc đúng liều: Các thuốc chống lao tác dụng hợp đồng, mỗi thuốc có một nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) khác nhau. Nếu dùng liều thấp hơn liều ức chế tối thiểu sẽ không hiệu quả và dễ tạo ra các chủng vi khuẩn kháng thuốc, nếu dùng liều cao dễ gây tai biến.

Phải dùng thuốc đều đặn: Các thuốc chống lao phải được uống cùng một lần vào thời gian nhất định trong ngày và xa bữa ăn để đạt hấp thu thuốc tối đa (đạt được nồng độ cao trong máu).

Phải dùng thuốc đủ thời gian, theo 2 giai đoạn tấn công (ban đầu) và duy trì: Giai đoạn tấn công kéo dài 2, 3 tháng nhằm tiêu diệt nhanh số lượng lớn vi khuẩn có trong các vùng tổn thương để ngăn chặn các đột biến kháng thuốc. Giai đoạn duy trì kéo dài 4 đến 6 tháng nhằm tiêu diệt triệt để các vi khuẩn lao trong vùng tổn thương để tránh tái phát.

Thời gian điều trị: Việc điều trị dựa trên cụ thể từng người bệnh, nhất là khi sử dụng nhiều thuốc chống lao trong một phác đồ điều trị cần phải đặt ra một cách nghiêm túc. Bởi lẽ sẽ liên quan đến việc có khả năng kéo dài thời gian điều trị hoặc có những người bệnh kèm theo những bệnh lí như HIV, đái tháo đường, bệnh máu hoặc bệnh của hệ võng - nội mô ác tính, điều trị các thuốc ức chế miễn dịch, suy

thận mạn, suy dinh dưỡng... hoặc người đó bị các thể bệnh lao nặng như lao màng não, biến chứng của lao phổi (mủ màng phổi...). Nhìn chung thời gian điều trị cho hầu hết các ca lao phổi (trừ lao toàn thể, lao màng não và các thể lao ngoài phổi khác) là từ 6 - 9 tháng. Tuy nhiên Hội lồng ngực Hoa Kỳ (ATS) và Trung tâm kiểm soát bệnh Hoa Kỳ (CDC) khuyến cáo rằng quan trọng hơn là phải dựa vào tổng liều thuốc dùng chứ không chỉ đơn thuần căn cứ vào thời gian.

Nguyên tắc quản lý

Điều trị sớm ngay sau khi được chẩn đoán.

Điều trị phải được theo dõi và kiểm soát trực tiếp: Kiểm soát việc tuân thủ điều trị của người bệnh, theo dõi kết quả xét nghiệm dờm, theo dõi diễn biến lâm sàng, xử trí kịp thời các biến chứng của bệnh và tác dụng không mong muốn của thuốc. Sự tuân thủ của người bệnh là yếu tố quyết định sự thành công của điều trị. Người bệnh cần phải được biết lợi ích của việc tuân thủ suốt cả quá trình điều trị. Việc thực hiện chế độ điều trị có giám sát trực tiếp (DOT-Directly Observed Therapy) bắt kí khi nào có thể sẽ đảm bảo việc tuân thủ điều trị của người bệnh được tốt hơn. Khuyến cáo sử dụng các viên thuốc kết hợp 2 hoặc 3 loại thuốc, đảm bảo cho việc tuân thủ điều trị được thuận lợi, đặc biệt trong điều kiện không có thể triển khai được chế độ DOT.

Thầy thuốc cần tư vấn đầy đủ cho người bệnh trước, trong và sau khi điều trị để người bệnh thực hiện tốt liệu trình theo quy định.

Chỉ định và phác đồ điều trị

Các thuốc chống lao thiết yếu:

Bộ Y tế Việt Nam quy định 5 thuốc chống lao thiết yếu là: Isoniazid (H), Rifampicin (R), Pyrazinamid (Z), Streptomycin (S) và Ethambutol (E).

Liều lượng các thuốc chống lao theo cân nặng, khuyến cáo theo Bảng 1 dưới đây.

Bảng 1: Liều lượng các thuốc chống lao theo cân nặng

Loại thuốc	Liều lượng (mg/kg)
Isoniazid (H)	5 (4 - 6)
Rifampicin (R)	10 (8 - 12)
Pyrazinamid (Z)	25 (20 - 30)
Ethambutol (E)	Trẻ em: 20 (15 - 25) Người lớn: 15 (15 - 20)
Streptomycin (S)	15 (12 - 18)

Chỉ định và phác đồ điều trị:

Với lao phổi:

Phác đồ I:

Phác đồ IA: 2S(E)HRZ/4RHE hoặc phác đồ IB: 2S(E)RHZ/4RH hoặc 2S(E)RHZ/6HE.

Chỉ định: Cho các trường hợp người bệnh lao mới (chưa điều trị lao bao giờ hoặc đã từng điều trị lao nhưng dưới 1 tháng).

Hướng dẫn:

Giai đoạn tấn công kéo dài 2 tháng, gồm 4 loại thuốc dùng hàng ngày, E có thể thay thế cho S.

Giai đoạn duy trì kéo dài 4 tháng gồm 2 loại thuốc là H và R dùng hàng ngày hoặc 4 tháng gồm 3 loại thuốc R, H, E dùng hàng ngày.

Phác đồ II: 2HRZE/4HR hoặc 2HRZ/4HR

Chỉ định: Cho tất cả các thể lao ở trẻ em. Trong trường hợp lao ở trẻ em thể nặng có thể cần nhắc dùng phối hợp với S.

Hướng dẫn:

Giai đoạn tấn công kéo dài 2 tháng, gồm 4 loại thuốc (HRZE) hoặc 3 loại thuốc (HRZ) dùng hàng ngày.

Giai đoạn duy trì kéo dài 4 tháng gồm 2 loại thuốc là H và R dùng hàng ngày.

Với lao ngoài phổi:

Các phác đồ như lao phổi, nhưng cần kéo dài giai đoạn cũng có cho

đến 9 tháng, hoặc căn cứ vào tình trạng người bệnh để bác sĩ chuyên khoa quyết định thêm thuốc hay ngừng thuốc.

Điều trị lao cho những trường hợp đặc biệt

Các trường hợp lao nặng: Đối với lao màng não, lao kê, lao màng tim, màng bụng, màng phổi 2 bên, cột sống, lao ruột và lao sinh dục - tiết niệu cần hội chẩn với thầy thuốc chuyên khoa lao để quyết định điều trị ngay bằng phác đồ II. Thời gian dùng thuốc có thể kéo dài, tùy thuộc vào tiến triển và mức độ bệnh.

Điều trị lao ở phụ nữ có thai hoặc cho con bú: Sử dụng phác đồ điều trị 2RHZE/4RHE, không dùng streptomycin vì thuốc này có thể gây diếc cho trẻ, pyrazinamid (PZA) vì có thể gây quái thai, mặc dù chưa có bằng chứng.

Đang dùng thuốc tránh thai: Rifampicin tương tác với thuốc tránh thai, làm giảm tác dụng của thuốc tránh thai. Vì vậy nên khuyên phụ nữ khi đang sử dụng rifampicin hãy chọn phương pháp tránh thai khác.

Người bệnh có rối loạn chức năng gan:

Nếu người bệnh có tổn thương gan nặng từ trước:

Phải được điều trị tại bệnh viện và theo dõi chức năng gan trước và trong quá trình điều trị.

Phác đồ điều trị sẽ do bác sĩ chuyên khoa quyết định tùy khả năng dung nạp của người bệnh.

Sau khi người bệnh dung nạp tốt, men gan không tăng và có đáp ứng tốt về lâm sàng, có thể chuyển điều trị ngoại trú và theo dõi sát. Những trường hợp tổn thương gan do thuốc chống lao:

Ngừng sử dụng thuốc lao, điều trị hỗ trợ chức năng gan cho đến khi enzym gan về bình thường, hết vàng da. Cần theo dõi lâm sàng và enzym gan.

Nếu không đáp ứng hoặc có biểu hiện viêm gan do thuốc, chuyển đến cơ sở chuyên khoa để điều trị.

Trường hợp người bệnh lao nặng: Có tổn thương gan, có thể tử vong nếu không điều trị thuốc lao thì dùng 2 loại thuốc ít độc với gan là S, E hoặc kết hợp với ofloxacin. Khi hết các biểu hiện của tổn thương gan thì trở lại điều trị bằng các thuốc đã dùng.

Người bệnh có suy thận:

Phác đồ 2RHZ/4RH là tốt nhất để điều trị lao cho người bệnh suy thận. Thuốc H, R, Z có thể dùng liều bình thường ở người bệnh suy thận.

Người bệnh lao nhiễm HIV/AIDS:

Các thuốc chống lao có tác dụng tốt với bệnh lao ở người bệnh HIV. Điều trị lao cho người bệnh HIV/AIDS nói chung không khác biệt so với người bệnh không nhiễm HIV/AIDS. Khi điều trị cần lưu ý một số điểm sau:

Tiến hành điều trị lao sớm ở người HIV có chẩn đoán lao và điều trị thuốc kháng virus (ARV) sớm nhất có thể cho người bệnh lao có nhiễm HIV.

Phối hợp điều trị thuốc chống lao với điều trị dự phòng nhiễm trùng cơ hội khác bằng cotrimoxazol.

Quản lý điều trị

Sau khi có chẩn đoán xác định, người bệnh cần được đăng ký điều trị ngay, càng sớm càng tốt.

Thực hiện theo đúng chiến lược DOT (Directly Observed Treatment): Giám sát trực tiếp việc dùng từng liều thuốc của người bệnh, đảm bảo người bệnh dùng đúng loại thuốc, đúng liều, đều đặn và đủ thời gian.

Thầy thuốc chỉ định điều trị, người theo dõi cần hướng dẫn, tư vấn cho người bệnh và người nhà kiến thức về bệnh lao.

Người giám sát trực tiếp có thể là cán bộ y tế, người tình nguyện viên cộng đồng, người nhà người bệnh đã được tư vấn đầy đủ về giám sát trực tiếp trong điều trị lao.

Khi chuyển người bệnh đi nơi khác điều trị phải kèm theo phiếu chuyển và các hồ sơ người bệnh theo quy định. Nơi nhận người bệnh phải có phiếu phản hồi cho cơ sở chuyển sau khi nhận và đăng ký điều trị tiếp và phiếu phản hồi kết quả điều trị khi kết thúc điều trị.

Đánh giá kết quả điều trị

Rất cần thiết phải tìm vi khuẩn lao trong đờm bằng soi và nuôi cấy trong giai đoạn điều trị đầu tiên. Trong quá trình điều trị lao phổi soi và cấy đờm phải được thực hiện ít nhất 1 lần /tháng cho đến khi có liên tiếp 2 lần âm tính. Hầu hết (85%) các trường hợp vi khuẩn lao sẽ âm tính trong đờm sau 2 tháng điều trị đầu tiên. Những người có vi khuẩn lao và tổn thương hang trên X-quang thường phải sử dụng liệu trình ít nhất là 9 tháng.

Khỏi: Người bệnh điều trị đủ thời gian và có kết quả xét nghiệm đờm âm tính ít nhất 02 lần liên tiếp trước khi kết thúc liệu trình.

Hoàn thành điều trị: Người bệnh điều trị đủ thời gian nhưng không xét nghiệm đờm hoặc chỉ có xét nghiệm đờm 01 lần có kết quả âm tính.

Thất bại điều trị: Người bệnh xét nghiệm đờm còn AFB(+) hoặc AFB(+) trở lại từ tháng thứ 5 trở đi.

Bỏ điều trị: Người bệnh bỏ thuốc chống lao liên tục trên 02 tháng trong quá trình điều trị.

Chuyển đi: Người bệnh được chuyển đi nơi khác điều trị và có phiếu phản hồi. Nếu không có phiếu phản hồi coi như người bệnh bỏ điều trị.

Chết: Người bệnh chết vì bất cứ căn nguyên gì trong quá trình điều trị lao.

Không đánh giá: Những người bệnh đã đăng ký điều trị lao nhưng vì lý do nào đó không tiếp tục điều trị cho đến khi kết thúc phác đồ điều trị (ví dụ: Thay đổi chẩn đoán khác).

Phòng bệnh lao

Biện pháp dự phòng quan trọng nhất là “cắt đứt nguồn lây”, có nghĩa là phát hiện sớm những người có lao phổi có vi khuẩn lao trong đờm và điều trị khỏi cho họ. Tuy nhiên bệnh lao là bệnh xã hội, nên các biện pháp dự phòng mang tính cộng đồng là rất quan trọng.

Làm tốt công tác truyền thông giáo dục sức khỏe cho mọi người để ai cũng biết bệnh lao là bệnh lây qua đường hô hấp, có thể phòng và chữa được hoàn toàn. Qua đó có ý thức phòng bệnh bằng cách tăng cường sức khỏe, làm sạch và thông thoáng môi trường sống.

Tiêm vắc xin BCG cho tất cả trẻ sơ sinh.

Kiểm soát phòng chống lây nhiễm ở tại các cơ sở y tế hoặc nơi có nguồn bệnh (bệnh viện, trại giam...) bằng cách:

Người bệnh phải đeo khẩu trang khi tiếp xúc với người khác. Khi ho, hắt hơi phải che miệng, khạc đờm vào chỗ qui định và được hủy theo đúng phương pháp (dốt).

Tận dụng ánh sáng mặt trời càng nhiều càng tốt cho nơi ở và các vật dụng của người bệnh.

Tạo điều kiện thông thoáng tốt các phòng ở, nơi sinh hoạt để giảm tập trung mật độ các hạt bụi chứa vi khuẩn lao.

Bệnh lao là một bệnh có tính xã hội, cho nên cần phải được phòng bệnh, quản lý rộng rãi từ xã hội.

PHÒNG BỆNH VIÊM GAN B VÀ SỬ DỤNG HỢP LÝ THUỐC ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN B MẠN TÍNH

Phòng bệnh nhiễm virus viêm gan B (HBV)

Phòng chống nhiễm virus viêm gan B là vấn đề mang tính toàn cầu. Người là ô chúa duy nhất virus viêm gan B. Nhiễm virus viêm gan B gây tác hại quan trọng là viêm gan B mạn tính, xơ gan và ung thư tế bào gan.

Trên thế giới có khoảng 2 tỷ người nhiễm virus viêm gan B, trong đó có 350 triệu người nhiễm HBV mạn tính và khoảng 25% người nhiễm HBV mạn tính tiến triển thành viêm gan mạn, xơ gan và ung thư tế bào gan. Tỷ lệ nhiễm HBV thay đổi theo từng khu vực, từng vùng và từng nước có liên quan đến các biện pháp phòng bệnh và

tiêm phòng vắc xin viêm gan B.

Tình hình nhiễm HBV ở Việt Nam rất cao. Tỷ lệ người mang kháng nguyên bề mặt của HBV (HBsAg) ở người khỏe mạnh từ 11% đến 25%, tùy theo từng vùng địa lý. Theo ước tính của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) thì Việt Nam có khoảng 8 triệu người nhiễm HBV và ung thư gan nguyên phát là nguyên nhân thứ hai gây tử vong ở nam giới.

Theo thông báo của Bộ Y tế Việt Nam, tính từ 1978 đến 1990, số người mắc viêm gan trong 1 năm có khoảng 20 000 người, tỷ lệ tử vong từ 0,7 - 0,8%. Tỷ lệ HBsAg dương tính trong số người bệnh viêm gan từ 45 - 50%. Như vậy Việt Nam là nước có dịch tễ nhiễm virus viêm gan B lưu hành cao (từ 11 - 25%).

Những nguy cơ lây nhiễm virus viêm gan B

Virus viêm gan B chủ yếu lây theo đường máu. Những nguy cơ lây nhiễm HBV cao, bao gồm:

Người bệnh được truyền máu nhiều lần hoặc các sản phẩm của máu có nhiễm HBV (các sản phẩm của máu như fibrinogen, thrombin, huyết tương đông lạnh, các yếu tố VIII, IX..). Thời gian nung bệnh viêm gan B sau truyền máu khoảng 50 - 150 ngày.

Lây theo đường tiêm mà dụng cụ bơm kim tiêm có HBV (ví dụ tiêm chích ma túy do dùng chung với kim tiêm...)

Lây trong gia đình. Trong gia đình có người mang HBsAg mạn tính rồi dùng chung dao cạo râu, bàn chải đánh răng, dùng chung bơm kim tiêm không sát trùng kỹ.

Lây theo đường tình dục. Bạn tình có HBsAg dương tính có thể làm lây truyền viêm gan B, lây theo đồng tính luyến ái hoặc tình dục khác giới (như gái mại dâm nhiễm HBV làm lây cho bạn tình). Tình dục của nam giới hoặc dịch tiết âm đạo của những người viêm gan B có chứa virus viêm gan B rất cao. Áp dụng giao hợp có dùng bao cao su sẽ làm giảm nguy cơ lây truyền virus viêm gan B. Đối với gia đình có người nhiễm virus viêm gan B thì tất cả những người trong gia đình phải được tiêm phòng vắc xin viêm gan B sẽ giảm nguy cơ lây truyền trong gia đình.

Lây truyền HBV từ mẹ mang thai nhiễm HBV cho trẻ sơ sinh. Bà mẹ có thai mà trong máu có HBsAg dương tính, kháng nguyên e của virus (HBeAg) dương tính thì tỷ lệ truyền HBV cho thai nhi tới 85 - 90%. Bà mẹ có thai nhiễm virus viêm gan B mà trong máu có HBsAg dương tính và HBeAg âm tính thì tỷ lệ truyền HBV cho thai nhi khoảng 15 - 20%. Do đó cần có biện pháp phòng lây nhiễm HBV từ bà mẹ truyền sang cho con từ lúc sơ sinh.

Lây truyền trong bệnh viện. Lây truyền HBV trong bệnh viện là do các dụng cụ y tế để tiêm, dụng cụ để làm thủ thuật, dụng cụ chửa răng, thận nhân tạo v.v không được vô khuẩn tuyệt đối, vẫn còn HBV làm lây truyền HBV trong bệnh viện. Một khác, một số cán bộ y tế phục vụ trong khoa viêm gan vô tình để kim tiêm lấy máu người bệnh đâm vào tay, các nhân viên phòng xét nghiệm các bệnh phẩm của người bệnh viêm gan có thể bị lây truyền HBV.

Đồng nhiễm HBV với các loại virus khác, như là HIV, HCV thường hay gặp nhất ở những người tiêm chích ma túy hoặc gái mại dâm. **Nhiễm HBV tồn tại kéo dài.** Những người mang kháng nguyên bề mặt của HBV (HBsAg) kéo dài trên 6 tháng là những người nhiễm HBV mạn tính và những người nhiễm HBV từ lúc sơ sinh do bà mẹ nhiễm HBV truyền sang sẽ mang virus viêm gan B kéo dài và là nguồn lây HBV trong cộng đồng.

Các biện pháp phòng bệnh viêm gan B

Kiểm soát nguồn lây bệnh và ngăn chặn lây nhiễm virus viêm gan B (HBV)

Bơm kim tiêm chỉ sử dụng 1 lần, dùng xong phải hủy, không dùng chung 1 bơm kim tiêm cho nhiều người.

Những dụng cụ đã dùng cho người bệnh (ví dụ dụng cụ nhổ răng, dao kéo, kim châm cứu, kim xăm da người, v.v...) nếu dùng lại thì

cần rửa sạch, sát trùng và đun sôi hoặc hấp ở nhiệt độ cao: Đun sôi 100 °C ít nhất trong vòng 20 phút; hoặc hấp khô ở nhiệt độ 160 °C trong 2 giờ; hoặc hấp ướt ở nhiệt độ 121 °C trong 20 phút.

Tránh dùng chung những dụng cụ có thể làm tổn thương da và niêm mạc, có thể làm lây nhiễm HBV như là dao cạo râu, bàn chải đánh răng, kim châm cứu, kim xăm da v.v...

Khi tiếp xúc với máu, dịch tiết, các bệnh phẩm để xét nghiệm của người bệnh viêm gan, phải đeo găng tay. Sau khi thăm khám người bệnh viêm gan cần phải rửa tay bằng xà phòng và sau đó ngâm tay vào dung dịch cloramin 1%.

Tất cả nhân viên y tế phục vụ người bệnh viêm gan hoặc tiếp xúc xét nghiệm máu của người bệnh, cần phải được tiêm phòng viêm gan B.

Trong gia đình có người mang HBsAg mạn tính thì tất cả mọi người trong gia đình phải được tiêm phòng vắc xin viêm gan B.

Tất cả những người cho máu phải được xét nghiệm trước kháng nguyên HBsAg và kháng thể anti-HBs trong máu. Nếu xét nghiệm dương tính thi không được lấy máu truyền cho người khác.

Những dụng cụ đã dùng cho người bệnh viêm gan B mà không thể đun sôi hoặc không thể hấp được thì cần sát trùng bằng cách ngâm vào hóa chất để sát trùng như là: Dung dịch formalin 40%, ngâm trong 12 giờ, hoặc dung dịch natri hypoclorid 0,5 - 1%, ngâm trong 30 phút.

Tạo miễn dịch thụ động bằng tiêm globulin miễn dịch viêm gan B (HBIG)

HBIG được bào chế từ huyết tương người có nồng độ kháng thể anti-HBs cao, có tác dụng miễn dịch tạm thời trong vòng 4 - 5 tuần. Sau khi bị phơi nhiễm HBV thì tiêm ngay HBIG trong vòng 12 giờ đến 24 giờ mới có tác dụng. Liều lượng từ 200 - 500 IU. Dùng cho những người phơi nhiễm HBV do bơm kim tiêm có HBV, dụng cụ nhô rỗng, gái mại dâm v.v...

Bà mẹ mang thai mà có HBsAg dương tính trong máu, cần phòng lây HBV từ mẹ sang cho con bằng cách tiêm HBIG cho con trong 12 - 24 giờ sau khi sinh và sau đó tiêm vắc xin viêm gan B. Liều thường dùng HBIG là 0,06 ml/kg, tiêm bắp.

Tạo miễn dịch chủ động bằng tiêm phòng vắc xin viêm gan B

Nhờ có vắc xin phòng viêm gan B mà tỷ lệ nhiễm HBV trong cộng đồng giảm xuống rõ rệt, đồng thời giảm tỷ lệ viêm gan B mạn tính, giảm xơ gan và ung thư gan nguyên phát.

Trong vòng 10 năm qua, Việt Nam đã áp dụng tiêm phòng viêm gan B cho trẻ sơ sinh trong chương trình tiêm chủng mở rộng. Vắc xin viêm gan B có hiệu lực sau khi tiêm phải tạo ra nhanh chóng kháng thể anti-HBs trong huyết thanh. Kháng thể ít nhất phải đạt trên 10 mUI/ml (> 10 UI/l) trong huyết thanh mới có hiệu lực bảo vệ. Nếu nồng độ kháng thể giảm xuống cần phải tiêm nhắc lại 1 mũi sau 2 năm đến 5 năm.

Các loại vắc xin phòng viêm gan B

Vắc xin huyết tương, vắc xin thế hệ 1: Vắc xin này được bào chế từ huyết tương người mang kháng nguyên bề mặt HBsAg mạn tính mà không có tổn thương gan. Vắc xin gồm có các kháng nguyên S, tiền S₁ và tiền S₂. Vắc xin có thể hỗn hợp nhiều loại phân typ HBsAg khác nhau đang lưu hành. Vắc xin có tính sinh miễn dịch cao, có tới trên 95% số người tiêm vắc xin, tạo được kháng thể anti-HBs có hiệu lực bảo vệ phòng lây nhiễm HBV.

Vắc xin tái tổ hợp, vắc xin thế hệ 2:

Loại vắc xin tái tổ hợp sản xuất từ nấm men (*Saccharomyces, Cerevisiae, Pastoris*), có chứa kháng nguyên tiền S và kháng nguyên S. Vắc xin này có đáp ứng sinh miễn dịch cao, kể cả đáp ứng cho những người trước đây ít có đáp ứng miễn dịch sau khi tiêm, hiệu giá miễn dịch tương đối cao, có tới 95% kháng thể tiền S sau tiêm liều thứ 3.

Vắc xin tái tổ hợp sản xuất trên tế bào trứng chuột đất vàng Trung

Quốc, Vắc xin Genhevac B chứa 20% protein tiền S₂. Tỷ lệ đáp ứng miễn dịch rất cao, 100% có anti-HBs và kháng thể tiền S₂ sau mũi tiêm thứ 3.

Một số vắc xin viêm gan B lưu hành ở Việt Nam: Engerix - B (của Bi), HBV vắc xin (Việt Nam), recomB vax (Việt Nam), rHBvax (Việt Nam), HBvax II (Mỹ), HBvax Pro (Mỹ), Sci-B-vac (Israel), Hepa-B-vac (Trung Quốc), Tritanrix - HB (Bi), Hepavax-Gene (Hàn Quốc), H-B-vaxII (Mỹ).

Vắc xin tái tổ hợp thế hệ 3: Vắc xin này chứa 3 kháng nguyên là kháng nguyên S, tiền S₁, tiền S₂. Vắc xin này tạo miễn dịch cao. Ngoài tác dụng phòng bệnh, vắc xin này còn có thể áp dụng điều trị viêm gan B mạn tính, nhất là chủng HBV kháng thuốc sẽ sinh kháng thể anti-HBs nồng độ cao, đáp ứng kháng thể trực tiếp tiền S₁ kích thích đáp ứng lympho T đặc hiệu.

Liều lượng một số vắc xin viêm gan B

Liều lượng dùng để tiêm tùy thuộc vào từng loại vắc xin được sử dụng và lứa tuổi.

Bảng 1. Liều lượng đối với một số vắc xin viêm gan

Đối tượng dùng	Vắc xin EngerixB	Vắcxin Recombivax-B	Vắc xin huyết tương thế hệ 1 của Việt nam
Tiêm cho trẻ sơ sinh (mẹ có HBsAg âm tính)	10 microgam/ 1 liều	2,5 microgam/ 1 liều	2,5 microgam/ 1 liều
Trẻ sơ sinh (mẹ có HBsAg dương tính)	10 microgam/ 1 liều	5 microgam/ 1 liều	2,5 microgam/ 1 liều
Trẻ em < 11 tuổi	10 microgam/ 1 liều	2,5 microgam/ 1 liều	10 microgam/ 1 liều
Trẻ em và vị thành niên (11 - 19 tuổi)	20 microgam/ 1 liều	5 microgam/ 1 liều	20 microgam/ 1 liều
Người lớn	20 microgam/ 1 liều	10 microgam/ 1 liều	20 microgam/ 1 liều
Người bị suy giảm miễn dịch	40 microgam/ 1 liều	40 microgam/ 1 liều	

Các đối tượng cần tiêm phòng vắc xin viêm gan B

Tiêm vắc xin viêm gan B cho tất cả trẻ sơ sinh và trẻ em dưới 1 tuổi. Ở Việt Nam, trong vòng 10 năm nay, đã tiêm vắc xin viêm gan B cho tất cả trẻ sơ sinh theo chương trình tiêm chủng mở rộng. Tiêm vắc xin viêm gan B cho tất cả những người có nguy cơ lây nhiễm cao trong nghề nghiệp (ví dụ: Nhân viên y tế làm xét nghiệm và phục vụ người bệnh viêm gan B, nha sĩ, người được truyền máu nhiều lần, chạy thận nhân tạo, ghép gan v.v..)

Tiêm vắc xin viêm gan B cho tất cả mọi người trong gia đình mà có người mang HBsAg trong máu.

Tiêm vắc xin viêm gan B cho những người tiêm chích ma túy, những người có quan hệ tình dục bừa bãi, đồng tính luyến ái...

Tiêm vắc xin viêm gan B cho tất cả tân binh, những sinh viên học ngành y.

Tiêm vắc xin viêm gan B cho tất cả những nhân viên phục vụ tại trung tâm săn sóc, những người khuyết tật về tâm thần.

Phòng lây truyền HBV từ mẹ có thai nhiễm HBV sang cho trẻ sơ sinh

Phụ nữ mang thai có HBsAg dương tính và nồng độ AND-HBV cao trong máu cần uống thuốc chống HBV là lamivudin (uống 100 mg/ngày) hoặc thuốc tenofovir (300 mg/ngày), uống 3 tháng cuối

của thai kỳ.

Không uống thuốc kháng HBV vào 3 tháng đầu và 3 tháng giữa của thai kỳ để tránh tai biến thuốc có thể gây các dị tật bẩm sinh cho thai nhi.

Trẻ sơ sinh sinh ra trong 12 giờ đến 24 giờ đầu được tiêm ngay globulin miễn dịch viêm gan B (HBIG) với liều lượng 200 đơn vị quốc tế, tiêm bắp đùi ở một vị trí, đồng thời tiêm bắp vắc xin viêm gan B ở một vị trí khác (vắc xin mũi 1), đùi bên cạnh.

Sau 1 tháng (30 ngày sau tiêm vắc xin mũi 1) thì tiêm vắc xin viêm gan B lần 2 (mũi 2), đồng thời tiêm HBIG liều lượng 200 UI ở một vị trí khác.

1 tháng sau nữa tiêm bắp vắc xin viêm gan B lần 3 (mũi 3).

12 tháng sau khi sinh, tiêm nhắc lại 1 liều vắc xin viêm gan B (mũi thứ 4).

Đồng thời xét nghiệm HBsAg và anti-HBs để đánh giá kết quả.

Vị trí tiêm vắc xin

Vị trí để tiêm thích hợp nhất đối với trẻ em là tiêm bắp, mặt ngoài cơ đùi và đối với người lớn thì tiêm vào cơ delta ở cánh tay. Không được tiêm vào cơ mông vì có nhiều mô mỡ. Khi tiêm vắc xin ứ đọng ở mô mỡ nên không thấm vào máu do đó làm giảm sinh kháng thể kháng virus viêm gan B.

Lịch tiêm chủng

Lịch tiêm vắc xin viêm gan B phổ biến là tiêm 3 mũi vào các tháng 0 - 1 - 6 tháng sẽ sinh kháng thể làm bảo vệ cơ thể kéo dài chống virus.

Có loại lịch tiêm vào tháng 0 - 1 - 2 tháng sẽ sinh miễn dịch nhanh, nhưng đáp ứng miễn dịch kém hơn loại lịch tiêm 0 - 1 - 6 tháng.

Có loại lịch tiêm vào tháng 0 - 1 - 2 - 12 tháng. Để có miễn dịch bền vững lâu dài, có thể tiêm nhắc lại 1 mũi sau 2 năm hoặc sau 5 năm.

Các tác dụng không mong muốn khi tiêm vắc xin

Nói chung, khi tiêm vắc xin viêm gan B ít có tác dụng độc hại quan trọng.

Sưng tấy nơi tiêm, đau, người khó chịu, nhức đầu, đôi khi sốt nhẹ 38 °C. Những tác dụng phụ thường xuất hiện sau khi tiêm 1 ngày và khỏi sau 1 - 2 ngày.

Tác dụng phụ nặng hơn như phát ban, nổi mề đay, phản ứng quá mẫn, sốc (tỷ lệ khoảng 1 phần trong 600 000 trường hợp), đôi khi liệt mềm ngoại biên. Tác dụng phụ nặng rất hiếm gặp. Không nên tiêm vắc xin cho trẻ đang sốt, viêm họng hoặc phát ban.

Cách bảo quản vắc xin

Bảo quản vắc xin ở nhiệt độ từ 2 - 8 °C.

Không được để vắc xin ở những nhiệt độ quá cao và không được để vắc xin đông lạnh.

Phương hướng điều trị và sử dụng hợp lý thuốc điều trị viêm gan B

Bệnh viêm gan B mạn tính

Nhiễm HBV thường gây 2 bệnh cảnh lâm sàng chủ yếu là viêm gan B cấp và viêm gan B mạn tính. Khoảng 90 - 95% số người bệnh viêm gan B cấp tính đều khỏi bệnh trong vòng 1 - 4 tháng, mất HBsAg, xuất hiện kháng thể anti-HBs và có miễn dịch tránh tái nhiễm mà không cần điều trị thuốc kháng HBV. Chỉ có khoảng 5 - 10% số người bệnh viêm gan B cấp chuyển thành viêm gan B mạn tính, HBsAg tồn tại kéo dài trên 6 tháng, chức năng gan alanin-aminotransferase (ALT) tồn tại kéo dài trên 6 tháng. Viêm gan B mạn tính cần phải được điều trị bằng các thuốc kháng HBV để ức chế phát triển HBV, tránh biến chứng xơ gan và ung thư tế bào gan nguyên phát.

Các xét nghiệm làm trước khi điều trị thuốc và sau khi điều trị

Trước khi điều trị cần làm các xét nghiệm trong huyết thanh như là: Chức năng gan ALT, AST, các dấu ấn của HBV bao gồm: HBsAg, anti-HBs, HBeAg, kháng thể anti-HBe, do nồng độ ADN-HBV

huyết thanh. Trường hợp cần thiết có thể sinh thiết gan để theo dõi biến đổi về mô học ở gan.

Sau điều trị thuốc, cứ 3 tháng đến 6 tháng làm lại các xét nghiệm trên để đánh giá kết quả điều trị và phát hiện tình trạng kháng thuốc.

Các thuốc kháng virus điều trị viêm gan B mạn tính hiện nay

Mục tiêu điều trị các thuốc kháng HBV

Ức chế sự phát triển HBV, ngăn ngừa sự tiến triển của viêm gan B mạn tính chuyển thành xơ gan và ung thư tế bào gan.

Làm chức năng gan, ALT trở về bình thường.

Làm giảm nồng độ ADN-HBV huyết thanh trở về âm tính (dưới ngưỡng phát hiện), ức chế lâu dài sự sao chép của HBV.

Cải thiện tổn thương mô học ở gan.

Lý tưởng nhất là làm mất kháng nguyên bề mặt của HBV (HBsAg) tương đương với mất ADN-HBV trong tế bào gan (mất CCCDNA) để tránh tái phát.

Tiêu chuẩn và chỉ định điều trị viêm gan B mạn tính bằng các thuốc kháng HBV

Viêm gan B mạn tính có HBeAg dương tính và HBeAg âm tính, khi nồng độ ADN-HBV huyết thanh $\geq 1 \times 10^5$ sao chép/ml và nồng độ ALT ≥ 2 lần so với trị số bình thường. Nếu làm được sinh thiết gan, có tổn thương về mô học ở trong gan.

Viêm gan B mạn tính bị xơ gan có bù trừ.

Phòng viêm gan tái nhiễm sau khi ghép gan do biến chứng của virus viêm gan B.

Các thuốc kháng HBV hiện nay để điều trị viêm gan B mạn tính

Hiện nay có 2 nhóm thuốc chủ yếu để điều trị viêm gan B mạn tính, bao gồm:

Nhóm thứ 1 là Interferon alpha và thuốc mới là pegylated interferon alpha (peg-interferon alpha).

Nhóm thứ 2 là các thuốc tương tự nucleos(t)id, bao gồm: Lamivudin, adefovir, dipivoxil, entecavir, tenofovir và telbivudin.

Nội dung chi tiết về thuốc điều trị viêm gan B mạn tính xin xem hướng dẫn tại các chuyên luận riêng. Dưới đây xin giới thiệu tóm tắt về một số thuốc dùng để điều trị viêm gan B mạn tính.

Interferon alpha

Có 2 loại interferon alpha là interferon alpha - 2a và interferon alpha - 2b. Liều dùng từ 3 triệu đơn vị đến 10 triệu đơn vị, 1 tuần tiêm 3 mũi, tiêm dưới da hoặc tiêm bắp, tiêm trong vòng 24 tuần hoặc 48 tuần. Interferon có tác dụng điều hòa miễn dịch, chống tăng sinh và kháng virus. Trong điều trị viêm gan mạn tính, 50 - 80% số người bệnh đáp ứng điều trị làm chuyển đảo huyết thanh HBeAg (mất HBeAg và xuất hiện kháng thể anti-HBe). Giảm nồng độ ADN-HBV huyết thanh và ALT trở về bình thường cải thiện mô học ở gan.

Peg-interferon alpha

Khi gắn interferon alpha với phân tử polyethylen glycol tạo thành thuốc mới là pegylated interferon alpha (peg-interferon alpha). Có 2 loại peg-interferon alpha để điều trị viêm gan B mạn, bao gồm: peg-interferon alpha - 2a là gắn polyethylen glycol với Interferon alpha - 2a liều lượng dùng điều trị là 180 microgram/1 lần. Tuần tiêm 1 lần, trong thời gian 24 tuần hoặc 48 tuần. Sau khi tiêm dưới da 180 microgram, nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương vào khoảng 45 - 60 giờ. Nửa đời khoảng 65 giờ. Phân bố của thuốc cao nhất là ở gan. Thái trừ qua gan, thận.

Peg-interferon alpha - 2b là gắn polyethylen glycol với interferon alpha - 2b. Sau khi tiêm 0,5 microgram/kg dưới da, nồng độ đỉnh trong huyết tương vào khoảng 45 giờ. Nửa đời khoảng 40 - 58 giờ. 30% số thuốc được thái trừ qua thận còn 70% thuốc di hóa ở gan. Thể tích phân bố của thuốc vào thể dịch của cơ thể phụ thuộc vào trọng lượng cơ thể. Do đó khi dùng liều lượng thuốc để điều trị cần

phải dựa vào cân nặng của cơ thể (kg).

Liệu lượng thuốc:

Peg-interferon alpha - 2a tiêm 180 microgram/1 lần, 1 tuần tiêm 1 lần trong 24 tuần hoặc 48 tuần, tiêm dưới da.

Peg-interferon alpha - 2b tiêm 0,5 microgram/kg/1 lần, 1 tuần tiêm 1 lần hoặc 1 microgram/kg/1 lần, tiêm dưới da 24 tuần hoặc 48 tuần.

Chống chỉ định:

Mẫn cảm với interferon.

Có tiền sử hoặc đang bị bệnh tâm thần, trầm cảm.

Phụ nữ mang thai hoặc đang cho con bú.

Người bệnh đang bị suy tim, nhồi máu cơ tim, suy thận nặng, xơ gan bị suy gan nặng, động kinh, đái tháo đường, bệnh tuyễn giáp do rối loạn miễn dịch suy giáp.

Bạch cầu dưới 2 000/mm³.

Tiểu cầu dưới 80 000/mm³.

Hematocrit < 30%

Tác dụng không mong muốn (ADR):

ADR > 30 % (rất thường gặp): Triệu chứng giống cúm, sốt cao, đau cơ, nhức đầu, rét run, mệt mỏi, hạ bạch cầu, hạ tiểu cầu, xuất hiện tự kháng thể.

ADR: 1 - 30% (thường gặp): Chán ăn, mất ngủ, tiêu chảy, phát ban, dị ứng, rụng tóc, hói đầu, buồn rầu, lo âu, thiếu tập trung tư tưởng, trầm cảm, thay đổi vị giác, thay đổi mùi vị, viêm kết mạc, da khô, ngứa, tăng tiết mồ hôi.

ADR < 1% (ít gặp): Hoang tưởng, có ý muốn tự sát, viêm đa rẽ thần kinh, viêm thần kinh thị giác, viêm võng mạc, nghẽn ngang, nghe kém, giảm thính lực, co giật, rối loạn nhịp tim, giảm tình dục, đái tháo đường.

Tác dụng và kết quả điều trị:

Điều trị viêm gan B mạn tính bằng peg-interferon alpha tạo nên sự đáp ứng miễn dịch mạnh thông qua tế bào T giúp đỡ đặc hiệu để diệt virus. Mặt khác, peg-interferon alpha có tác dụng kích hoạt 2'-5' oligoadenylate synthetase (OAS) tham gia vào ức chế hoạt động của virus qua trung gian interferon.

Dùng peg-interferon alpha điều trị viêm gan B mạn tính trong 6 tháng, nhận thấy kết quả làm nồng độ ADN-HBV trong huyết thanh trở nên âm tính (dưới ngưỡng phát hiện) vào khoảng 44 - 60% số người bệnh, chuyển đào huyết thanh HBsAg khoảng 39 - 50%. ALT trở về bình thường là 52 - 55% và cải thiện về mô học ở gan. Đặc biệt dùng peg-interferon alpha để điều trị, tỷ lệ mất HBsAg trong máu khoảng 15 - 20%. Nếu điều trị trong 6 tháng mà không làm giảm nồng độ ADN-HBV trong máu thì cần phải ngừng điều trị. Nếu điều trị peg-interferon kéo dài 12 tháng thì đáp ứng điều trị cao hơn có tới 29% số người bệnh mất HBsAg và xuất hiện kháng thể anti-HBs.

Tái phát sau khi điều trị bằng interferon hoặc peg-interferon alpha
Khi điều trị bằng interferon alpha hoặc peg-interferon alpha thì không có hiện tượng virus kháng thuốc. Sự tái phát hoặc bùng phát viêm gan B mạn tính sau điều trị là do có sự tái hoạt động của virus viêm gan B, mặc dù peg-interferon alpha đã làm giảm nồng độ ADN-HBV huyết thanh dưới ngưỡng phát hiện, ALT đã trở về bình thường, nhưng một số người bệnh vẫn còn ADN-HBV ở trong tế bào gan (CCCADN) gây nên tái hoạt động HBV và làm bệnh tái phát sau điều trị. Sự tái hoạt động HBV thường xuất hiện 12 tháng sau kết thúc điều trị chiếm vào khoảng 15 - 20% số người bệnh, làm tăng nồng độ ADN-HBV, tăng ALT trong huyết thanh.

Các thuốc tương tự nucleos(t) id

Trong hơn 20 năm nay, điều trị viêm gan B mạn tính có nhiều tiến bộ, phát hiện các chất tương tự nucleos(t)id làm ức chế mạnh sao chép HBV, làm giảm nhanh nồng độ ADN-HBV huyết thanh, làm

mất HBeAg. Tuy nhiên, thuốc có bất lợi là không xác định rõ được thời gian điều trị (có thể 1 năm, 2 năm hoặc 3 năm) và làm xuất hiện các chủng đột biến HBV kháng thuốc làm bệnh tái phát sau khi ngừng điều trị.

PHÒNG NGỪA VÀ XỬ TRÍ PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC

Bất kỳ thuốc nào cũng có thể tạo ra các phản ứng không mong muốn, có hại khi sử dụng. Hiện nay cụm từ này thường được viết tắt là ADR (Adverse Drug Reactions).

Định nghĩa

Theo tổ chức Y tế thế giới (WHO), ADR là các phản ứng không định trước, gây tác hại cho cơ thể khi sử dụng thuốc ở liều bình thường để điều trị, dự phòng hoặc chẩn đoán.

Phân loại

Có thể phân loại ADR theo nhiều cách nhưng 2 cách sau đây hay được sử dụng nhất:

Theo tần suất gặp

Theo cách phân loại này, một phản ứng có hại có thể xếp vào một trong các mục sau:

Rất thường gặp: ADR > 1/10

Thường gặp: ADR > 1/100

Ít gặp: 1/1 000 < ADR < 1/100

Hiếm gặp: ADR < 1/1 000

Rất hiếm gặp: ADR < 1/10 000

Theo typ

Có 2 typ chính là A và B (có thể có các typ phụ khác nhưng ít được đề cập).

Typ A: Typ A có đặc tính phụ thuộc liều dùng, thường gặp đối với các thuốc có phạm vi điều trị hẹp và các biểu hiện của ADR có liên quan đến tác dụng dược lý của thuốc nhưng cường độ vượt quá mức cần thiết, ví dụ hạ đường huyết quá mức khi sử dụng thuốc điều trị đái tháo đường.

Typ B: Typ B có đặc tính không phụ thuộc liều, không liên quan đến các đặc tính dược lý đã biết của thuốc mà liên quan tới các yếu tố di truyền hoặc miễn dịch, có tính chất đặc ứng và thường không tiên đoán được. Ví dụ về phản ứng typ B gồm thiếu máu bất sản do cloramphenicol hoặc phát ban do kháng sinh nhóm beta-lactam.

Báo cáo ADR

Việc báo cáo ADR là bắt buộc trong các thử nghiệm lâm sàng; tuy nhiên do số lượng người tham gia thử nghiệm ít nên khả năng phát hiện các phản ứng nghiêm trọng bị hạn chế. Vì vậy việc báo cáo tự nguyện về ADR là rất quan trọng sau khi thuốc được bán rộng rãi trên thị trường, điều này đã trở thành nguyên tắc bắt buộc đối với các thuốc mới. Phải báo cáo tất cả những triệu chứng và phản ứng không mong muốn khi phát hiện được và nghi ngờ là ADR. Cần nhận thức được là những ADR này đôi khi rất nghiêm trọng, có khi có nguy cơ gây cho người bệnh những bệnh mới, gây tàn tật, thậm chí tử vong. Do đó điều quan trọng là phải tìm cách hạn chế tối đa việc xuất hiện ADR.

Khi thay đổi cách sử dụng một thuốc cũ, khi phối hợp với một thuốc khác theo cách mới, hoặc khi sử dụng cho mục đích mới, đều có thể gây những phản ứng không mong muốn mới hoặc tăng tần suất gặp phản ứng. Vì vậy, báo cáo ADR phải nêu những mối liên quan nghi ngờ giữa thuốc và triệu chứng không mong muốn vì chỉ bằng cách này mới có thể phát hiện được những vấn đề mới và như vậy mới có hướng xử trí đúng. Vai trò của người thầy thuốc rất quan trọng trong quá trình này; đưa ra chẩn đoán đúng và kê đơn phù hợp căn cứ vào những hướng dẫn điều trị hợp lý và an toàn.

Cách báo cáo ADR

Phải dựa trên cơ sở những tác dụng có hại và tác dụng phụ nghi vấn. Không cần thiết phải xác nhận những triệu chứng nhận xét thấy có thật sự là ADR hay không. Ý tưởng tổng quát của việc báo cáo là thu thập dấu hiệu, dựa trên những quan sát nghề nghiệp từ những tình huống mà người bệnh dùng thuốc, thấy có phản ứng và triệu chứng không mong muốn.

Khi những phản ứng này xảy ra, điều quan trọng là phải mô tả kỹ các triệu chứng, thời gian triệu chứng xuất hiện, kết thúc và ghi chép tất cả những thuốc mà người bệnh đã dùng. Cũng cần hỏi người bệnh về tự dùng thuốc, kể cả thuốc cổ truyền. Cần thông tin về diễn biến bệnh của người bệnh và thông tin về thời gian của tất cả các thuốc mà người bệnh được cho dùng hoặc đã tự dùng. Cần tuân thủ nguyên tắc: Mọi phản ứng nghiêm trọng và đặc biệt là tất cả những phản ứng có hại gây chết người hoặc đe dọa tính mạng đều phải được báo cáo. Khi điều trị với thuốc mới, theo quy định Quốc tế mà tất cả các Quốc gia đều phải tuân theo là phải báo cáo ngay mọi phản ứng và triệu chứng không mong muốn phát hiện được.

Trách nhiệm theo dõi ADR

Mỗi bác sĩ, cán bộ y tế hoặc được sĩ có trách nhiệm nghề nghiệp với người bệnh của mình, hướng dẫn cách theo dõi và cho lời khuyên nhằm mục đích hạn chế nguy cơ. Mọi cán bộ y tế sau đó có trách nhiệm phải báo cáo về nghi vấn tác dụng không mong muốn nếu triệu chứng xảy ra có biểu hiện là một tác dụng không mong muốn có hại. Người bệnh hoặc người chăm sóc người bệnh cũng có thể báo cáo cho thày thuốc bất cứ phản ứng bất thường nào gặp trong quá trình điều trị.

Phòng ngừa ADR

Nhiều phản ứng có hại của thuốc có thể phòng ngừa, nếu tuân thủ những nguyên tắc sau đây:

- Không bao giờ kê đơn bất kỳ thuốc nào mà không có chứng cứ phù hợp với tình trạng bệnh lý của người bệnh.
- Nếu người bệnh mang thai, cần rất hạn chế dùng thuốc.
- Hỏi người bệnh về tiền sử dị ứng và các phản ứng có hại khác. Dị ứng mắc trước đó là một yếu tố dự đoán tin cậy về nguy cơ dị ứng với thuốc.
- Hỏi người bệnh xem trước đó đã dùng thuốc nào chưa, kể cả những thuốc tự dùng. Các thuốc sử dụng trước đó cũng có thể gây tương tác thuốc nghiêm trọng và bất ngờ.
- Tránh phối hợp thuốc không cần thiết. Hãy dùng càng ít thuốc nếu có thể.
- Tuổi tác, các bệnh gan hoặc thận có thể ảnh hưởng đến chuyển hóa và khả năng đào thải thuốc. Ở những người bệnh này, cần phải dùng liều thấp hơn bình thường.
- Cung cấp những chỉ dẫn thật rõ ràng cả về bệnh và về cách sử dụng đúng thuốc để kêu gọi người bệnh, nhất là đối với người cao tuổi.
- Khi có nguy cơ là các thuốc được kê đơn có thể gây phản ứng có hại, phải chỉ dẫn cho người bệnh về cách nhận biết các triệu chứng sớm, như vậy vẫn để phản ứng có hại có thể được điều trị sớm ở mức có thể.

Nhận biết và xử trí một số ADR

Nhận biết và xử trí một số ADR ngoài da và niêm mạc quan trọng: Các phản ứng ngoài da và niêm mạc do thuốc gây ra rất quan trọng do khả năng cảnh báo sớm cũng như do tính chất nghiêm trọng của chúng. Sau đây là những phản ứng thường gặp:

Ban đỏ dat sần: Gây ngứa và tróc vảy, có thể tự hết nếu ngừng thuốc, chiếm một tỷ lệ lớn trong tất cả những phản ứng ngoài da do thuốc.

Mày đay/phù mạch: Mày đay là một cảnh báo quan trọng vì có mối liên quan rất chặt chẽ với phản ứng phản vệ đầy đủ và hen nặng. Mày đay xuất hiện đột ngột, cùng với ban đỏ ngứa rải rác ở nhiều nơi, thường dịu đi trong vòng 24 giờ. Ban da bọng nước được tạo thành là do hậu quả giải phóng histamin, có thể do nhiều quá trình gây ra. Điều quan trọng cần nhớ: Phản ứng phản vệ là do sự hoạt hóa của các chất trung gian rất giống nhau. Phù mạch khác về cơ chế hóa sinh, tuy nhiên cũng có thể rất nặng khi liên quan đến niêm mạc đường hô hấp trên, có thể đe dọa tính mạng bằng cách trực tiếp gây tắc nghẽn đường thở. Phù mạch có thể do các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin. Các penicilin và aspirin cũng có thể gây ra phù mạch thông qua sự hoạt hóa bổ thể qua trung gian IgE hoặc IgG. Mày đay cũng có thể xuất hiện do kết quả của bệnh huyết thanh. Trong trường hợp này, mày đay tồn tại lâu hơn bình thường và xuất hiện cùng các triệu chứng toàn thân. Điều trị bằng adrenalin, glucocorticoid và kháng histamin. Ngừng các thuốc nghi vấn và cần thận tránh dùng lại những thuốc đó. Hen được điều trị theo những hướng dẫn chuẩn Quốc tế.

Ban cố định do thuốc: Ban dạng này có những ranh giới rõ rệt; tồn thương ban đỏ gây đau ở bàn tay, mặt, cẳng tay và bộ phận sinh dục. Tăng sắc tố cục bộ thường tồn tại sau khi hồi phục. Tiếp xúc lại với thuốc nghi vấn lại gây các ban mới ở cùng nơi. Các thuốc gây phản ứng này bao gồm cotrimoxazol, tetracycline, barbiturat, salicylat, dapson...

Phản ứng nhạy cảm ánh sáng: Phản ứng này giới hạn ở những vị trí tiếp xúc với ánh sáng mặt trời và có thể do một phản ứng dị ứng ánh sáng qua trung gian miễn dịch, ví dụ sau khi dùng clorpromazine, cotrimoxazol, amiodaron. Phản ứng cũng có thể trực tiếp độc do ánh sáng và không liên quan đến miễn dịch, ví dụ sau khi dùng tetracycline, cotrimoxazol, griseofulvin, naproxen, furosemid liều cao. Viêm da do ánh sáng cũng có thể hình thành sau liệu pháp tia X, có thể tăng lên nhiều do một số thuốc. Biện pháp hạn chế là tránh tiếp xúc với ánh sáng mặt trời nếu vẫn phải tiếp tục điều trị với thuốc.

Hồng ban da dạng và hội chứng Stevens-Johnson: Hồng ban da dạng và hội chứng Stevens-Johnson còn gọi là hội chứng da và niêm mạc cấp tính do thuốc; một số tác giả xếp vào thể hồng ban da dạng. Các triệu chứng gồm: Ban đỏ khắp người và mụn nước và bọng nước xuất hiện sau khi dùng thuốc vài giờ đến một tuần. Những bọng nước to vỡ ra nhưng sau đó không để lại sẹo. Có thể gặp loét các hốc tự nhiên như mắt, miệng, các lỗ sinh dục. Phản ứng này thường phối hợp với sốt, khó chịu. Các thuốc được biết có thể gây phản ứng này bao gồm thuốc kháng sinh (đặc biệt nhóm betalactam), thuốc kháng retrovirus (ARV), các sulfonamid, các thuốc chống co giật, các salicylat, các barbiturat.

Điều trị: Ngừng các thuốc nghi vấn, điều trị glucocorticoid và adrenalin và đê kiềm chế phá hủy mô nếu cần thì có thể dùng các thuốc ức chế miễn dịch khác.

Hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN): Hoại tử thượng bì nhiễm độc còn gọi là hội chứng Lyell. Các triệu chứng gồm: Trên da xuất hiện nhiều mảng đỏ với mụn nước hoại tử rộng khắp, bong da từng mảng lớn. Cùng với tổn thương da rộng là tình trạng hoại tử niêm mạc các hốc tự nhiên (mắt, lỗ sinh dục, hậu môn...). Nhiều cơ quan như phổi, gan, thận cũng bị tổn thương. Triệu chứng kèm theo là sốt cao, rét run, ngứa khắp người, hốt hoảng, mất ngủ... Các thuốc có thể gây ra hội chứng này là các penicilin, streptomycin, carbamazepine, allopurinol, paracetamol, cotrimoxazol.

Điều trị: Hỗ trợ cân bằng dịch và điện giải. Dùng kháng sinh chống nguy cơ nhiễm khuẩn. Điều trị hỗ trợ chống tác dụng của chảy máu, bao gồm cả chảy máu đường tiêu hóa. Quan sát nguy cơ phù

phổi và hội chứng suy hô hấp cấp ở người lớn. Điều trị chống đông dự phòng với heparin tiêm dưới da 5000 đơn vị, 3 lần/24 giờ. Giảm đau và thuốc an thần. Điều trị sốt cao.

Hội chứng Stevens-Johnson và hội chứng Lyell có nhiều triệu chứng tương đồng. Cả hai hội chứng đều là thể lâm sàng dị ứng thuốc rất nặng, diễn biến phức tạp và có tỷ lệ tử vong cao.

Các phản ứng penicilin thông thường: Các phản ứng với penicilin gặp ở 1 - 10% số người bệnh điều trị nhưng chỉ có 0,04% của số này, tức là khoảng 1/50 000 người điều trị với penicilin bị phản ứng dị ứng nặng. 10% số người bệnh dị ứng với penicilin cũng dị ứng chéo với cephalosporin. Các phản ứng dị ứng đe dọa tính mạng (typ I) thông qua trung gian IgE, hoặc trong một số trường hợp hiếm gặp qua trung gian IgG có liên quan đến bệnh huyết thanh. Những phản ứng này dẫn tới các phản ứng phản vệ, mày đay và nguy cơ sốc; hay gặp nhất là phản vệ với penicilin tiêm tĩnh mạch. Yếu tố di truyền dị ứng bẩm sinh, dị ứng khác, atopi là những yếu tố nguy cơ để dự đoán phản ứng.

Điều trị: Ngoại ban kèm hoặc không kèm theo ngứa nhẹ: Tiếp tục dùng thuốc nhưng phải theo dõi người bệnh. Nếu người bệnh đã có phản ứng ngoại ban không kèm ngứa trong lần điều trị trước với penicilin: Điều trị liều dầu tiên phải tiến hành nội trú tại bệnh viện, giữ người bệnh để theo dõi và chuẩn bị tốt để xử trí nếu có phản ứng dị ứng. Mày đay vừa phải hoặc ngoại ban kèm ngứa: Ngừng điều trị, tiêm adrenalin, dùng thuốc kháng histamin và glucocorticoid. Không bao giờ được điều trị lại với penicilin, trừ khi được giải mã cảm đặc hiệu. Mày đay nặng hoặc mày đay kèm với sưng khớp và mặt: Ngừng thuốc gây phản ứng. Xử trí với adrenalin, glucocorticoid và kháng histamin. Không bao giờ điều trị lại bằng penicilin. Phản ứng da và niêm mạc hoặc các phản ứng da nặng khác: Ngừng và không bao giờ điều trị lại bằng penicilin.

Loét niêm mạc miệng: Niêm mạc miệng có thể bị tổn thương do tác dụng trực tiếp hoặc toàn thân của thuốc. Các thuốc gây tổn thương có thể là các chất gây độc tế bào như methotrexat, thuốc chống viêm không steroid (NSAID), pancreatin, penicilamin, proguanil, thuốc điều trị HIV (ARV) nhóm ức chế protease. Trong hội chứng Stevens-Johnsons do thuốc (như đã nêu trên) có thể gặp loét các hốc tự nhiên trong đó có niêm mạc miệng. Nhiễm nấm Candida miệng khi dùng các thuốc kháng khuẩn hoặc thuốc ức chế miễn dịch, các corticoid cũng hay gặp.

Xử trí: Ngừng thuốc gây phản ứng. Điều trị tại chỗ bằng thuốc phù hợp (chống nấm, làm dịu). Xử trí theo nguyên tắc giống như khi gặp các ADR khác.

DỊ ỨNG THUỐC

Dị ứng thuốc (drug allergy) là phản ứng quá mức, bất thường, có hại cho người bệnh khi dùng hoặc tiếp xúc với thuốc, do đã có giai đoạn mãn cảm và gây ra những phản ứng tại chỗ hoặc toàn thân. Dị ứng thuốc có tính mãn cảm chéo, biểu hiện bằng một số triệu chứng, hội chứng lâm sàng đặc trưng và thường có biểu hiện trên da. Nếu dùng hoặc tiếp xúc lại với thuốc đã gây dị ứng thì phản ứng dị ứng sẽ nặng hơn và có thể gây tử vong.

Những phản ứng dị ứng thuốc chiếm khoảng 1/6 các phản ứng có hại do thuốc. Các phản ứng dị ứng thuốc gồm những phản ứng dị ứng và phản ứng giả dị ứng. Phản ứng giả dị ứng bao gồm những yếu tố kích thích trực tiếp tới đáp ứng miễn dịch tế bào, vì vậy nó giống như phản ứng dị ứng, nhưng không xác định được mối liên hệ với hệ miễn dịch.

Dị ứng thuốc có thể biểu hiện lâm sàng ở nhiều mức độ khác nhau. Một số trường hợp khá nghiêm trọng và thậm chí có thể dẫn đến

tử vong. Phần lớn những phản ứng dị ứng thông thường xuất hiện ở trên da và được quan sát thấy trên khoảng 2 - 3% số người bệnh được nằm viện. Mọi loại thuốc đều có thể gây ra những phản ứng dị ứng, tuy nhiên dị ứng thuốc kháng sinh và thuốc chống động kinh gặp nhiều hơn. Yếu tố nguy cơ của phản ứng dị ứng và mức độ nghiêm trọng của triệu chứng lâm sàng phụ thuộc vào tình trạng đáp ứng miễn dịch của mỗi người bệnh, liều lượng thuốc, thời gian điều trị và yếu tố miễn dịch di truyền bẩm sinh (đặc biệt là hệ HLA-B-alen), trong khi nguyên nhân do yếu tố được di truyền học hiềm khi được xác định.

Những loại thuốc dùng trên da có nguy cơ nhạy cảm cao hơn so với những thuốc dùng đường uống hoặc tiêm. Atopy - được định nghĩa như cơ địa di truyền làm tăng đáp ứng IgE với dị nguyên.

Hệ thống miễn dịch nhận diện cấu trúc của thuốc

Khái niệm về hapten và prohapten

Sự nhận diện các phân tử có kích thước nhỏ như thuốc bởi tế bào lympho B và lympho T thường được giải thích bằng khái niệm hapten. Hapten (bản kháng nguyên) là những phân tử có kích thước nhỏ (thường nhỏ hơn 1kDa), có khả năng phản ứng hóa học, có thể tồn tại dưới dạng bền vững hoặc liên kết với protein, peptid có kích thước lớn hơn. Các hapten chỉ tồn tại dưới dạng liên kết với protein hoặc peptid mới có đặc tính của một kháng nguyên. Các hapten có thể kích thích hệ miễn dịch bẩm sinh bằng cách liên kết với cấu trúc bề mặt của tế bào, những liên kết mới này có thể gây bộc lộ dấu ấn màng CD40 trên tế bào tua.

Nhiều loại thuốc không xảy ra phản ứng hóa học nhưng cũng có thể gây những tác dụng phụ gián tiếp của hệ miễn dịch. Giả thuyết pro-hapten giải thích hiện tượng này thông qua việc các thuốc có tính chất hóa học tro có thể gây đáp ứng miễn dịch sau khi chuyển hóa. Sulfamethoxazol là một prohapten điển hình. Với cấu trúc hóa học ban đầu chất này không gây ra phản ứng hóa học nhưng có thể trở thành chất gây phản ứng miễn dịch thông qua cơ chế chuyển hóa nội bào. Sulfamethoxazol chuyển hóa qua hệ thống Cytochrom P₄₅₀ tạo thành sulfamethoxazol-hydroxylamin; sau đó sulfamethoxazol-hydroxylamin phản ứng hóa học mạnh và liên kết cộng hóa trị với những protein hoặc peptid, hình thành những kháng nguyên mới.

Khái niệm P-I (Pharmacological interaction with immune receptors - tác động được lý học lên receptor miễn dịch)

Gần đây các nhà khoa học đã đưa ra khái niệm tương tác được lý của thuốc với các thụ thể miễn dịch (khái niệm P-I). Theo khái niệm này, những thuốc có tính chất hóa học tro, không có khả năng liên kết cộng hóa trị với những peptid hoặc protein. Tuy nhiên những thuốc này lại có thể trực tiếp làm hoạt động những tế bào T, nếu chúng có thể tương thích với một trong rất nhiều các thụ thể khác nhau của tế bào lympho T (TCRs). Khái niệm P-I nhanh chóng làm thay đổi hiểu biết về phản ứng dị ứng thuốc, một số trường hợp không điển hình của phản ứng quá mẫn thuốc có thể giải thích được bằng khái niệm này mà không giải thích được bằng khái niệm hapten. Theo khái niệm P-I, các biểu hiện trên lâm sàng là kết quả của đáp ứng miễn dịch do tương tác giữa thuốc với các tế bào miễn dịch có thẩm quyền và không phải là đáp ứng miễn dịch đặc hiệu.

Phân loại phản ứng quá mẫn thuốc

Những phản ứng quá mẫn thuốc có thể là nguyên nhân của nhiều bệnh khác nhau. Để dễ dàng đánh giá sự không đồng nhất này và giải thích các hình ảnh lâm sàng khác nhau, Gell và Coombs đã phân loại phản ứng quá mẫn thuốc cũng như những phản ứng miễn dịch khác từ loại I đến loại IV. Sự phân loại này đã được sửa đổi dựa trên sự phát hiện ra các vai trò khác nhau của tế bào T và sự tác động qua lại giữa các phản ứng này, ví dụ: Sự trưởng thành

của những tế bào B tiết ra IgE hoặc IgG phụ thuộc vào tế bào T trợ giúp. Do đó, phản ứng dị ứng loại I và loại IVb, thường xuất hiện đồng thời, cũng như phản ứng dị ứng loại II, loại III với loại IVa và hình ảnh lâm sàng chắc chắn sẽ bị chi phối bởi một phản ứng miễn dịch chiếm ưu thế.

Phản ứng dị ứng thuốc nhanh qua trung gian kháng thể

Phản ứng dị ứng thuốc loại I (Phản ứng qua trung gian IgE)

Các kháng thể IgE được tạo ra do phản ứng của hệ miễn dịch với một lượng rất nhỏ kháng nguyên, sự phản ứng mạnh mẽ này là do thông qua các thụ thể Fce có ái lực cao (Fce-RI) gắn trên các dường bào (mastocyt), nơi mà dị nguyên hoặc thuốc-kháng thể IgE đặc hiệu được gắn vào. Một lượng nhỏ thuốc dường như đủ để tương tác và kích thích những thụ thể gắn trên phân tử IgE, do đó đôi khi ngay cả những xét nghiệm với thuốc ở trên da cũng có thể gây ra những phản ứng toàn thân. Nhờ vào liên kết chéo của Fce-RI, những chất trung gian hóa học histamin, tryptase, leukotriene, prostaglandin, yếu tố hoại tử u α (TNF-α) được giải phóng là nguyên nhân của các triệu chứng dị ứng trên lâm sàng.

Giai đoạn mẫn cảm không xuất hiện triệu chứng và nó có thể đã xảy ra trong lần dùng thuốc trước đó. Sự tiếp xúc lại với thuốc lần tiếp theo, phức hợp gắn hapten được hình thành lại, sau đó phức hợp này liên kết chéo với kháng thể IgE đặc hiệu với thuốc trên những dường bào. Thuốc thường có trọng lượng phân tử quá nhỏ để qua liên kết hai phân tử kế cận IgE do đó cần phức hợp mang hapten, vì vậy một lượng nhỏ thuốc cũng gây nên những phản ứng nghiêm trọng. Tuy nhiên trong quá trình giảm mẫn cảm với thuốc đã chứng minh tính mẫn cảm còn phụ thuộc liều một cách rõ ràng.

Phản ứng dị ứng loại I trên người bệnh có cơ địa nhạy cảm có thể xuất hiện vài giây sau khi tiêm thuốc và một vài phút sau khi uống thuốc. Sốc phản vệ có thể xuất hiện trong vòng 15 phút, người bệnh có thể ngạt thở do phù nề thanh quản trong khoảng 15 đến 60 phút. Các triệu chứng ban đầu có thể là ngứa ở gan bàn tay, chân, bộ phận sinh dục, hoặc nách, các triệu chứng này nên được xem xét như dấu hiệu báo trước của sốc. Ban đỏ da thường là dấu hiệu đầu tiên xuất hiện ở thân, sau đó lan ra toàn bộ cơ thể trong khoảng từ 30 đến 60 phút, mày đay có thể xuất hiện, kèm theo phù vùng quanh hốc mắt, xung quanh miệng, đôi khi ở bộ phận sinh dục. Sốc phản vệ có thể gây tử vong chiếm khoảng 1% các trường hợp. Những yếu tố làm cho các phản ứng thuốc nặng hơn như hen phế quản, tuổi già, nhồi máu cơ tim hoặc tổn thương tế bào não...

Phản ứng dị ứng loại II (Độc tế bào - phản ứng qua trung gian IgG)

Trong những phản ứng loại II, hoặc là kháng thể được gắn trực tiếp trên màng tế bào (hiếm gặp) hoặc hoạt hóa phức hợp miễn dịch phản ứng xảy ra trên bề mặt tế bào. Cả hai hiện tượng này đều có thể dẫn tới phá hủy hoặc cô lập tế bào. Các tế bào đích bị tác động bao gồm hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và các tế bào non sinh máu trong tuy xương.

Những trường hợp lâm sàng rõ nhất được báo cáo là do quinin, quinidin, hoặc sulfonamid. Những tế bào được gắn kháng thể sẽ bị giữ lại tại hệ thống lưới nội mô tại gan và lách do gắn với thụ thể Fc hoặc thụ thể bổ thể. Sự phá hủy nội mạch có thể xuất hiện do ly giải qua trung gian bổ thể nhưng hiếm gặp hơn.

Thiểu máu huyết tán đã được cho là do penicilin và các dẫn xuất của chúng, cephalosporin, levodopa, methyldopa, quinidin, một số thuốc chống viêm.

Giảm tiểu cầu là một tai biến dị ứng tương đối phổ biến do thuốc. Đôi khi giảm tiểu cầu cấp tính có thể đe dọa tới tính mạng người bệnh đã được thừa nhận do điều trị bằng quinin, các kháng sinh nhóm sulfonamid và một vài loại thuốc khác. Giảm tiểu cầu miễn dịch do thuốc thường diễn sau 5 đến 8 ngày sau khi tiếp xúc

với những thuốc nhạy cảm hoặc sau khi tiếp xúc với cùng một loại thuốc lần thứ hai. Người bệnh có triệu chứng xuất huyết lan rộng dưới da và niêm mạc miệng, đôi khi kèm theo xuất huyết đường tiết niệu và đường tiêu hóa, xuất huyết não hiếm gặp. Sau khi ngừng thuốc, tiểu cầu thường trở về bình thường trong vòng 3 tới 5 ngày.

Đặc biệt có một hình thức trung gian giữa phản ứng dị ứng loại II và loại III là giảm tiểu cầu do heparin: Những tiểu cầu có ái lực yếu với các thụ thể Fc (Fcγ-RIIa) có thể gắn với phức hợp miễn dịch và kích hoạt các tiểu cầu.

Phản ứng dị ứng loại III (lắng đọng phức hợp miễn dịch - Phản ứng qua trung gian IgG)

Phức hợp miễn dịch cũng có thể được hình thành trong quá trình dùng thuốc hoặc thuốc hình thành một phức hợp mang hapten, do đó làm tăng một đáp ứng miễn dịch hoặc nếu thuốc là một protein lạ thì chính nó có thể gây ra đáp ứng miễn dịch. Kháng thể thường được tạo ra trong vòng 4 ngày đến 10 ngày, sau khi tiếp xúc với dị nguyên, tạo thành phức hợp miễn dịch hòa tan lưu hành. Các mạch máu nhỏ bị phức hợp miễn dịch chứa bổ thể (C1q) lắng đọng và thu hút các bạch cầu bằng cách tương tác với thụ thể Fcγ-RIII, sau đó giải phóng các enzym phân hủy protein gây tổn thương thành mạch. Phản ứng dị ứng loại III được thể hiện qua tổn thương viêm các mạch nhỏ hoặc bệnh huyết thanh dị loài hoặc huyết thanh đồng loài. Gần đây bệnh huyết thanh chủ yếu do các thuốc gây ra. Viêm mạch dị ứng thường do cefaclor, trimethoprim-sulfamethoxazol, cephalixin, amoxicilin, thuốc chống viêm không steroid (NSAID) và thuốc lợi tiểu.

Các triệu chứng chính của bệnh phức hợp miễn dịch là đau khớp, đau cơ, sốt và viêm mạch. Các biểu hiện chủ yếu trên da dưới dạng ban xuất huyết, các nốt tím, đỏ thường xuất hiện ở chân. Ở trẻ em thường được chẩn đoán là ban xuất huyết Henoch-Schönlein, thường kèm theo viêm khớp. Những tổn thương có thể liên kết lại để tạo thành mảng và đôi khi bị loét. Các cơ quan nội tạng thường ảnh hưởng nhiều nhất là đường tiêu hóa, thận và khớp. Tiên lượng tốt nếu không kèm theo tổn thương các cơ quan nội tạng. Mô bệnh học có thể thấy phức hợp miễn dịch chứa IgA và các tổn thương mô bệnh học của tổn thương thận trong thực tế giống với bệnh thận IgA.

Phản ứng dị ứng loại IV (trung gian tế bào T)

Phân loại ban đầu của Gell và Coombs về các phản ứng dị ứng thuốc đã được công bố trước khi thế giới có bản phân tích chi tiết về các chức năng của các loại tế bào lympho T khác nhau sau này. Gần đây nhiều tác giả đã đưa ra ba loại phản ứng dị ứng phụ thuộc kháng thể đòi hỏi sự tham gia của các tế bào T trợ giúp, những tế bào T có vai trò điều khiển các hình thức khác nhau của quá trình viêm. Do đó những phản ứng dị ứng loại IV qua trung gian tế bào T đã được phân loại nhỏ hơn nữa, từ IVa đến IVd.

Phản ứng dị ứng loại IVa:

Phản ứng dị ứng loại IVa tương ứng với những đáp ứng miễn dịch loại Th1: Những tế bào Th1 kích thích các đại thực bào bằng cách tiết ra số lượng lớn interferon-γ (IFN-γ), điều tiết việc sản xuất các nhóm kháng thể cố định bổ thể trong những phản ứng dị ứng loại II và III (IgG 1, IgG 3), là dòng yếu tố cho những đáp ứng tiền viêm (TNF, IL-12) và những đáp ứng của tế bào T CD8. Các tế bào T thúc đẩy những phản ứng này bằng cách tiết IFN-γ và có thể là các cytokin khác (TNF-α, IL-18).

Phản ứng dị ứng loại IVb:

Phản ứng dị ứng loại IVb tương ứng với những đáp ứng miễn dịch loại Th2. Những tế bào Th2 tiết ra các cytokin IL-4, IL13 và IL-5, các cytokin này thúc đẩy tế bào B sản xuất IgE và IgG4, điều hòa hoạt động của đại thực bào, dường bào và bạch cầu ái toan. Việc

tăng tiết các cytokin IL-5 của tế bào Th2 dẫn đến tăng phản ứng viêm do bạch cầu ái toan, đây loại tế bào viêm đặc trưng trong nhiều phản ứng quá mẫn thuốc. Ngoài ra, có một mối liên kết với phản ứng dị ứng loại I, do những tế bào Th2 hỗ trợ sản xuất IgE thông qua tiết IL-4 hoặc IL-13.

Phản ứng dị ứng loại IVc:

Những phản ứng này xảy ra ở hầu hết các phản ứng quá mẫn thuốc chậm, chủ yếu kết hợp cùng với các phản ứng dị ứng loại IV khác (bạch cầu mono, ái toan, hoặc thu hút và kích hoạt các bạch cầu hạt đa nhân). Các tế bào lympho T độc do đó đóng vai trò trong các bệnh ban sẩn hoặc những bệnh da bọng nước như viêm da do bạch cầu trung tính, AGEP, viêm da tiếp xúc. Phản ứng dị ứng loại IVc đóng vai trò chủ yếu trong cơ chế bệnh sinh của các bệnh da bọng nước như hội chứng SJS và TEN, nó cũng có thể chiếm ưu thế trong viêm gan hoặc viêm thận do thuốc.

Phản ứng dị ứng loại IVd:

Khác với phản ứng dị ứng loại IVc, trong phản ứng dị ứng này các tế bào T có thể phối hợp với bạch cầu trung tính gây viêm vô khuẩn. Một ví dụ điển hình là AGEP. Trong bệnh này CXCL8 và yếu tố kích thích đơn dòng đại thực bào - bạch cầu hạt (GM-CSF) được sản xuất từ các tế bào lympho T, đã thu hút các bạch cầu trung tính thông qua việc giải phóng CXCL 8 và ngăn ngừa quá trình chết theo chương trình của chúng thông qua việc giải phóng GM-CSF. Ngoài bệnh AGEP, những phản ứng dị ứng do tế bào T cũng được phát hiện ở người bệnh bị bệnh vẩy nến và bệnh Behcet.

Cơ chế dung nạp

Hầu hết người bệnh dùng thuốc mà không gây ra các đáp ứng miễn dịch. Điều này có thể do những người này thiếu các tế bào tiền thân có thể tương tác với thuốc. Những đáp ứng miễn dịch rất khác nhau với thuốc, một người bệnh có nhiều các tế bào non nhạy cảm với thuốc chiếm khoảng 2 - 4% trong quần thể người bình thường, nhưng gấp tỷ lệ cao ở những người nhiễm HIV (30% đến trên 50%); phản ứng dị ứng với sulfamethoxazol có thể gọi ý rằng nó không chỉ thiếu các tế bào tiền thân mà còn phụ thuộc các yếu tố khác như tình trạng hệ miễn dịch cơ bản (những tiền tế bào Lympho nhó) và cơ chế điều hòa của các tế bào T có thể đóng vai trò quan trọng. Do đó, vai trò điều hòa có thể ở các mức độ khác nhau và có thể phụ thuộc các thuốc khác nhau sẽ kích thích hệ miễn dịch khác nhau, theo cơ chế hapten, prohapten hoặc khái niệm P-I.

Ngoại ban dạng sần (MPE)

MPE là loại phản ứng quá mẫn thuốc thường gặp nhất, ảnh hưởng tới 2 - 8% người bệnh nằm viện, đặc biệt là sau khi điều trị bằng các beta-lactam, sulfamethoxazol, quinolon, thuốc lợi tiểu và nhiều thuốc khác. Hầu hết trường hợp bệnh xuất hiện từ 8 - 11 ngày sau khi bắt đầu dùng thuốc, đôi khi xuất hiện từ 1 - 2 ngày sau khi ngừng dùng thuốc. Ở những người bệnh đã có giai đoạn nhạy cảm trước với thuốc, MPE có thể xuất hiện vào ngày đầu tiên dùng thuốc. MPE rõ ràng phụ thuộc vào liều thuốc. Hầu hết các MPE (đặc biệt nguyên nhân gây ra do beta-lactam hoặc gemifloxacin) có biểu hiện lâm sàng khá nhẹ và có thể chỉ cần điều trị bằng kem có chất làm mềm da, có thể dùng corticoid bôi tại chỗ, hoặc kháng histamin. Ngoại ban có thể lui bệnh với dấu hiệu bong vảy trong vòng 2 tới 10 ngày sau khi ngừng thuốc. Các trường hợp MPE ít khi tiến triển thành SJS hoặc TEN.

Ban dạng mụn mủ cấp tính (AGEP)

AGEP là một bệnh hiếm gặp (xấp xỉ 1:100 000 người bệnh dùng thuốc) nó được đánh giá tương đương với hội chứng SJS và TEN. Nguyên nhân do thuốc gặp ở 90% người bệnh. Dấu hiệu lâm sàng quan trọng của bệnh là xuất hiện nhanh rất nhiều các mụn mủ vô khuẩn rải rác trên da, thường 3 đến 5 ngày sau dùng thuốc, người bệnh có biểu hiện sốt, tăng bạch cầu trong máu, đôi khi có tăng

bạch cầu ái toan, nhưng không tồn thương các niêm mạc. Tỷ lệ tử vong khoảng 2 - 4%, đặc biệt ở người cao tuổi. Các tồn thương bình phục trong khoảng 5 ngày sau ngừng thuốc. AGEP và những phản ứng của tế bào T dường như là mô hình cho cơ chế viêm vô khuẩn do bạch cầu trung tính (phản ứng dị ứng loại IVd) giống như bệnh vẩy nến và bệnh Behcet.

Ban bọng nước, hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử thương bì nhiễm độc (TEN, Lyell)

Đa số các phản ứng dị ứng thuốc có tồn thương trên da nghiêm trọng đều hình thành những bọng nước như SJS và TEN. Tỷ lệ bệnh TEN và SJS là hiếm gặp (xấp xỉ 1 : 1 000 000 đối với TEN, 1 : 100 000 đối với SJS). Ngày nay, hai bệnh này được xem như là hình thức của một bệnh với hai mức độ nặng và nhẹ của cùng một bệnh (SJS có diện tích trót da < 10%, TEN có diện tích trót da > 30%). Chúng được phân loại theo bảng điểm, tuổi, tình trạng của bệnh và diện tích trót da, đây là những yếu tố tiên lượng bệnh quan trọng. Theo các nghiên cứu ở châu Âu, SJS có tần suất chết khoảng 13% và bệnh TEN khoảng 39%, các hình thức trung gian giữa SJS và TEN có tần suất chết khoảng 21%.

SJS và TEN khác hẳn với biểu hiện hòng ban đa dạng trên da (hòng ban đa dạng có nguyên nhân chính là do nhiễm virus, hay tái phát và thường xảy ra ở người trẻ tuổi. Khoảng gần 6% những người bệnh SJS và TEN không dùng thuốc trong vòng 1 tuần trước khi biểu hiện bệnh và được nghỉ ngơi là nhiễm khuẩn. Nó cũng có thể do bệnh thai ghép chống chủ. Đa số những phản ứng này bắt đầu trong khoảng 8 tuần đầu tiên dùng thuốc (khởi phát triệu chứng trung bình khoảng 17 ngày), với những nguyên nhân khác nhau (có thể muộn hơn như kháng sinh nhóm sulfonamid). Tiến triển SJS và TEN khá nhanh. Đầu tiên là các ban đỏ, sau đó có thể là chấm tím đỏ trên nền ban, đau nhức. Trong vòng từ 12 - 24 giờ, bọng nước có thể xuất hiện và dấu hiệu Nikolsky dương tính. Việc dừng thuốc gây dị ứng tại thời điểm này có thể không ngăn chặn được sự tiến triển của hội chứng SJS, nhưng có thể ngăn chặn SJS thành TEN. Niêm mạc miệng, bộ phận sinh dục, mắt... có thể bị loét, mắt có thể bị tổn thương vĩnh viễn.

Nguyên nhân chính của SJS và TEN là do thuốc, tần suất gấp có thể khác nhau ở những vùng khác nhau do yếu tố di truyền và dân tộc. Các yếu tố nguy cơ quan trọng là nhiễm HIV (giảm CD4, tăng CD8), bệnh thận, bệnh tự miễn như lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng Still, bệnh Sjögren và viêm khớp dạng thấp.

Có ba yếu tố đóng vai trò trong bệnh này là: (1) loại thuốc; (2) loại phản ứng dị ứng và (3) có thể vai trò của chủng tộc, như một số phản ứng được mô tả ở người Hán Trung Quốc. Các allele HLA-B, mà phần lớn là các allele HLA-D đóng vai trò liên quan. Hội chứng SJS và TEN do carbamazepin là HLA-B*1502, với phenytoin là HLA-B*5601; abacavir là HLA-B*5701 cùng với hsp70.

Các phản ứng thuốc toàn thân - Hội chứng dị ứng thuốc nặng

Một số thuốc là nguyên nhân của những phản ứng dị ứng nặng, với biểu hiện sốt, hạch to, viêm gan, nhiều biểu hiện ban đỏ trên da khác nhau, có thể bị viêm ruột, viêm tụy và bệnh phổi kẽ... Trên 70% người bệnh có tăng bạch cầu ura acid và lympho kích thích trong máu. Hội chứng quá mẫn thuốc (DHS hoặc DiHS) hoặc ban đỏ trên kèm theo tăng bạch cầu ura acid và những triệu chứng toàn thân (DRESS). Những triệu chứng dị ứng có thể bắt đầu gần 12 tuần sau khi dùng thuốc, hay sau khi tăng liều thuốc, cũng có khi sau khi ngừng dùng thuốc. Do có những triệu chứng lâm sàng ban đầu giống nhau, nên cần phân biệt với nhiễm virus và nhiễm Epstein-Barr cấp hay các nguyên nhân của tăng bạch cầu ura acid. Thuốc chống động kinh thường gây các hội chứng dị ứng thuốc nặng (khoảng 1:3 000 ở người bệnh dùng thuốc đó và tỷ lệ tử vong khoảng 10%). Một điểm cần quan tâm ở các hội chứng này là các triệu chứng kéo dài mặc dù đã ngừng thuốc. Người

bệnh có thể tăng nhạy cảm kéo dài với các thuốc khác, dẫn tới các phản ứng quá mẫn cấp tính với những thuốc thường ít gây dị ứng (acetaminophen). Bệnh thường được điều trị bằng liều cao corticosteroid, đặc biệt là những người bệnh bị viêm gan nặng.

Nhiều loại thuốc có thể gây ra viêm gan và một số thuốc (penicillin, thuốc ức chế bơm proton, quinolon, disulfiram) có thể gây viêm thận. Ít gặp hơn là gây bệnh phổi kẽ (furadantin), viêm tụy, sốt đơn thuần hoặc tăng bạch cầu ái toan là triệu chứng duy nhất của một loại thuốc gây dị ứng. Viêm thận kẽ xâm lấn bạch cầu ái toan do thuốc đôi khi được xác định qua nước tiểu (ngay cả khi không thấy bạch cầu ái toan trong máu).

Hội chứng dị ứng nhiều loại thuốc

Thuật ngữ “quá mẫn với nhiều loại thuốc” được sử dụng để mô tả nhiều dạng tác dụng phụ khác nhau do nhiều loại thuốc. Một số thầy thuốc dùng thuật ngữ này cho người bệnh không dung nạp với nhiều loại thuốc (phản ứng giả dị ứng do NSAID). Theo các tài liệu khoa học đã công bố, có khoảng 10% người bệnh quá mẫn với thuốc cũng dị ứng với nhiều loại thuốc khác. Ví dụ những người bệnh dị ứng với lidocain, nhiều năm sau đó có thể bị dị ứng khi tiếp xúc với corticosteroid. Ngoài ra, người bệnh dị ứng với amoxicilin, phenytoin và sulfamethoxazol trong một vài tháng với những triệu chứng lâm sàng khác nhau. Phần lớn những người bệnh này đã có phản ứng khá nghiêm trọng ít nhất một loại thuốc.

Cơ chế giảm mẫn cảm với thuốc có thể được giải thích do kích thước quá nhỏ của các phân tử thuốc. Một đáp ứng miễn dịch với thuốc có thể theo cơ chế hapten hoặc cơ chế P-I, có thể là do sai sót của sự dung nạp, cùng người bệnh có thể dị ứng không chỉ với các thuốc khác nhau mà còn có yếu tố tự miễn. Cần phân biệt với người bệnh có phản ứng dị ứng toàn thân, các tế bào lympho T của hệ miễn dịch được kích thích quá mức, giống như một nhiễm virus cấp. Do đó mà các người bệnh này thường có xu hướng tăng phản ứng với những thuốc mới và có thể biểu hiện những ban đỏ cấp tính với những kháng sinh mới, nhưng xét nghiệm da với loại thuốc lần sau thì âm tính và sau đó nó sẽ dung nạp tốt nếu những yếu tố đồng kích thích không còn.

Chẩn đoán dị ứng thuốc

Để chẩn đoán dị ứng thuốc cần phải trả lời ba câu hỏi sau: (1) Đó có phải là một phản ứng quá mẫn không? (2) Phản ứng quá mẫn theo cơ chế nào? và (3) Thuốc nào gây nên phản ứng quá mẫn?

Chẩn đoán dị ứng thuốc

Phản ứng dị ứng thuốc được nghĩ đến nếu thấy xuất hiện những ban đỏ trên da ở người bệnh đang dùng thuốc hoặc có tiền sử dùng thuốc. Triệu chứng ngứa, tăng bạch cầu ura acid trong máu và khi dùng thêm loại thuốc mới thường là những biểu hiện của phản ứng dị ứng. Triệu chứng đau ở trên da và dấu hiệu Nikolsky dương tính là những dấu hiệu nguy hiểm và rất quan trọng của hội chứng SJS, TEN và DRESS. Một số người bệnh không có biểu hiện trên da mà chỉ có viêm gan hoặc viêm thận kẽ cũng cần nghĩ đến dị ứng thuốc. Việc phối hợp triệu chứng lâm sàng và thời gian xuất hiện bệnh giúp định hướng loại phản ứng dị ứng. Phản ứng quá mẫn nhanh thường xuất hiện các triệu chứng sau 1 giờ dùng thuốc. Phản ứng quá mẫn muộn thường xuất hiện khoảng sau 12 giờ dùng thuốc thường là phản ứng quá mẫn qua trung gian tế bào T hoặc là phản ứng quá mẫn miễn dịch trung gian IgG, số lượng tế bào tiền lympho đặc hiệu với thuốc càng nhiều thì triệu chứng xuất hiện càng nhanh.

Xét nghiệm nồng độ tryptase cần được thực hiện trong khoảng 2 đến 4 giờ ở những phản ứng dị ứng thuốc nghiêm trọng. Nó đặc biệt quan trọng nếu nghi ngờ sốc phản vệ trong quá trình gây mê, khi người bệnh bị ngừng tim và không có các triệu chứng ở da.

Ở những phản ứng quá mẫn thuốc muộn, cần tiến hành xét nghiệm:

Công thức máu có thể thấy bạch cầu lympho kích thích, tăng bạch cầu ura acid hoặc giảm bạch cầu hạt. Cần có xét nghiệm enzym của gan (ALT, AST, ALP và GGT). Một số xét nghiệm cơ bản có thể được chỉ định: Creatinin, phân tích nước tiểu, PCR...

Xác định nguyên nhân thuốc gây dị ứng

Những câu hỏi quan trọng như: Người bệnh đã được dùng thuốc nào, dùng từ khi nào? Có tăng liều không? Số loại thuốc đã dùng? Điều gì có thể làm cản trở chuyển hóa của thuốc? Những thuốc đã sử dụng trước đây gây ra triệu chứng tương tự? Người bệnh đang bị bệnh gì? Đã có những phản ứng tương tự khi không hoặc có sử dụng thuốc trước đó?

Trên *in vivo* (test da) và các xét nghiệm *in vitro* để chẩn đoán dị ứng thuốc khó chuẩn hóa. Test kích thích với thuốc nghi ngờ là nguyên nhân đang được tiến hành ở nhiều trung tâm lâm sàng nhưng không thường xuyên. Các xét nghiệm được làm theo nhóm, với hai nguyên tắc quan trọng là: (1) xét nghiệm chỉ có thể bổ sung cho tiền sử và (2) độ nhạy của xét nghiệm thường thấp, do đó xét nghiệm dương tính có giá trị chẩn đoán, còn xét nghiệm âm tính không có giá trị chẩn đoán loại trừ. Đối với những phản ứng dị ứng nhanh, cả test lây da và test trong da đều có thể thực hiện. Test penicilin đã được sử dụng rộng rãi. Các chất tinh khiết (ví dụ, amoxicilin) cũng có thể được đánh giá tốt, vì test trên da luôn cho kết quả dương tính. Tại châu Âu người ta thường dùng test áp da cho các phản ứng quá mẫn thuốc muộn (viêm da tiếp xúc) với độ nhạy tổng thể là gần 50% nhưng nó rất hữu ích cho MPE, DiHS/DRESS, AGEП. Đây cũng là test đáng tin cậy để chẩn đoán dị ứng abacavir, thậm chí nếu chỉ xảy ra viêm gan.

Những xét nghiệm *in vitro* đối với phản ứng thuốc loại quá mẫn nhanh như định lượng kháng thể IgE đặc hiệu nhưng độ nhạy khá thấp, một số trường hợp có giá trị trong chẩn đoán và phân biệt với những phản ứng giả dị ứng. Nhiều xét nghiệm đánh giá quá trình giải phóng hạt hoặc đánh giá sự hoạt động của bạch cầu ura base đã được đề cập để chẩn đoán dị ứng thuốc. Xét nghiệm chuyển dạng tế bào lympho (LTT) là một xét nghiệm phức tạp, nhưng có giá trị chẩn đoán cao với độ nhạy đến 90% đối với DiHS hoặc DRESS, nhưng lại thấp hơn đối với SJS hoặc TEN.

Các test kích thích với thuốc gây dị ứng được xem như tiêu chuẩn vàng cho chẩn đoán. Chúng hữu ích cho những phản ứng quá mẫn thuốc nhanh, nhưng kém hiệu quả với phản ứng quá mẫn thuốc chậm. Sự vắng mặt của các đồng yếu tố trong test kích thích và liều thuốc không gây ra triệu chứng lâm sàng. Xét nghiệm này có thể loại trừ được những phản ứng quá mẫn thuốc nhanh đối với liều được sử dụng cho test kích thích, nhưng dùng với liều cao hơn có thể vẫn gây nên các triệu chứng lâm sàng.

Điều trị dị ứng thuốc

Phương pháp điều trị giảm mẫn cảm

Một số trường hợp, thuốc là nguyên nhân gây dị ứng, nhưng không còn lựa chọn khác vẫn phải dùng để điều trị bệnh, ví dụ penicilin để điều trị giang mai khi mang thai hoặc thuốc cytostatic trong điều trị ung thư. Hầu hết các hướng dẫn giảm mẫn cảm thuốc được dùng cho những phản ứng quá mẫn liên quan đến sự mất hater của đường bào và là phương pháp tốt nhất cho penicilin và thuốc chống viêm không steroid (NSAID).

Liều khởi đầu để giảm mẫn cảm được xác định bằng liều người bệnh dung nạp tốt ở test lây da, thường bằng 1:10 000 liều điều trị. Tăng liều gấp đôi sau mỗi 15 phút cho tới khi đạt tới liều điều trị. Sau quá trình giảm mẫn cảm hoàn tất, người bệnh có thể nhận được đủ liều penicilin theo thiết kế của hướng dẫn ban đầu. Nếu việc điều trị bị gián đoạn trên 48 giờ, người bệnh sẽ tăng nguy cơ bị sốc phản vệ và hướng dẫn giảm mẫn cảm đầy đủ cần được nhắc lại.

Điều trị một số hội chứng dị ứng thuốc

Điều trị sốc phản vệ

Theo NIAID/FAAN (National institute of allergy and infectious disease/Food allergy and anaphylaxis network 2006) và tài liệu của “Viện quốc gia Hoa Kỳ về Dị ứng và Bệnh nhiễm trùng năm 2006”, điều trị sốc phản vệ gồm các bước cơ bản sau:

1. Ngừng tiếp xúc với thuốc ngay lập tức.
2. Khẩn trương đánh giá ban đầu về tình trạng hô hấp và tim mạch. Đặt nội khí quản ngay nếu có thở khò khè và ngừng thở. Trong trường hợp phù nề nặng đường hô hấp trên (khó thở thanh quản), nếu đặt nội khí quản khó khăn thì cần mở khí quản ngay.
3. Thiết lập ngay đường truyền tĩnh mạch để cho dịch truyền và thuốc.
4. Cho người bệnh nằm ngửa và thở oxy.
5. Điều trị thuốc: Tùy theo mức độ nặng hay nhẹ để sử dụng các thuốc hợp lý (adrenalin, dịch truyền, kháng histamin, giãn phế quản, các corticoid...)

Epinephrin (adrenalin): Adrenalin là thuốc được chọn đầu tiên và không có chống chỉ định tuyệt đối ở người bệnh sốc phản vệ.

Tiêm bắp ngay ở trước bên đùi 0,3 - 0,5 ml dung dịch adrenalin 1/1 000 (trẻ em: 0,01 mg/kg cân nặng), lặp lại mỗi 5 - 15 phút, có thể ngắn hơn 3 - 5 phút.

Nếu không đáp ứng với liều tiêm bắp thứ nhất hoặc liều tiêm bắp adrenalin thứ hai, thì truyền dịch ngay adrenalin đường tĩnh mạch. Khi tụt huyết áp nặng (huyết áp tối đa < 70 mmHg), liều adrenalin tĩnh mạch: 0,1 - 0,5 mg (1 - 5 ml adrenalin 1:10 000).

Trên người bệnh dùng thuốc ức chế β thì sử dụng glucagon: 1 - 5 mg tĩnh mạch trong 5 phút (20 - 30 microgam/kg ở trẻ em), sau đó liều cao tĩnh mạch glucagon: 5 - 15 microgam/phút.

Truyền dịch: Dung dịch tiêm natri clorid 0,9% là dịch truyền thích hợp. Nếu tụt huyết áp, hạ huyết áp tư thế: 1 - 2 lít dung dịch tiêm natri clorid 0,9%, với tốc độ 5 - 10 ml/kg cân nặng trong vòng 5 - 10 phút. Trẻ em, liều cao (bolus): 20 ml/kg mỗi 5 - 10 phút.

Kháng histamin: Kháng histamin được sử dụng cho tất cả người bệnh sốc phản vệ.

Phối hợp cả hai kháng histamin H₁ và kháng histamin H₂ tốt hơn sử dụng đơn độc.

Diphenhydramin (kháng histamin H₁): 25 - 50 mg tiêm bắp hoặc tĩnh mạch mỗi 4 giờ; không vượt quá 400 mg/ngày (tốc độ tiêm tĩnh mạch không vượt quá 25 mg/phút). Liều uống: 25 - 50 mg, mỗi 6 - 8 giờ.

Ranitidin (kháng histamin H₂): 1 mg/kg tiêm bắp hoặc tĩnh mạch mỗi 6 - 8 giờ. Liều uống: 150 mg x 2 lần/ngày.

Điều trị co thắt phế quản:

Albuterol phun khí dung hoặc dùng bình xịt định liều:

+ Phun khí dung: 2,5 - 5 mg/4 - 6 giờ.

+ Xịt định liều: 1 - 2 nhát bόp/4 - 6 giờ đến khi triệu chứng cải thiện hoàn toàn.

Methylprednisolon (Corticoid):

Liều tĩnh mạch ban đầu: 125 - 250 mg. Liều tĩnh mạch duy trì: 0,25 - 1 mg/kg mỗi 6 giờ, trong 4 - 5 ngày.

Hydrocortison hoặc dexamethason cũng có thể sử dụng.

Theo dõi sốc phản vệ:

1. Theo NIAID/ FAAN khuyến cáo: Thời gian theo dõi tùy theo từng người bệnh, dựa vào độ nặng của phản ứng, khả năng dễ dàng tiếp cận với chăm sóc y tế.

2. Tất cả người bệnh cần biết những triệu chứng tái phát có thể xảy ra 72 giờ sau biểu hiện ban đầu và được cung cấp dụng cụ tự tiêm có adrenalin (epinephrin autoinjectors).

Điều trị một số thể lâm sàng dị ứng thuốc (mày đay, phù Quincke, bệnh huyết thanh, đỏ da toàn thân, các loại hồng ban...).

Ngừng ngay việc tiếp xúc với thuốc (tiêm, uống, bôi, nhỏ mắt và nhỏ, xịt mũi...). Hai loại thuốc chính điều trị các hội chứng này là glucocorticoid và kháng histamin H₁.

Glucocorticoid: Liều dùng phụ thuộc vào thể lâm sàng và loại thuốc glucocorticoid: Liều ban đầu 1 - 2 mg/kg/24 giờ.

Kháng histamin H₁: Đa số kháng histamin H₁ đường uống, dùng một lần vào buổi tối.

Điều trị hội chứng Stevens-Johnson và Lyell

Ngừng ngay việc tiếp xúc với thuốc (tiêm, uống, bôi, nhỏ mắt và nhỏ, xịt mũi...)

Điều trị hội chứng Stevens-Johnson và Lyell như điều trị 2 hội chứng: Bông và dị ứng thuốc.

Điều trị bong: Bôi phụ nước, điện giải, dinh dưỡng và chống nhiễm khuẩn.

Bôi phụ nước: Cần cung cấp dung dịch glucose 5%, dung dịch Ringer lactate hoặc dung dịch tiêm truyền natri clorid 0,9% từ 500 - 2 000 ml/ngày.

Bôi phụ các chất điện giải: Dựa vào điện giải đồ.

Dinh dưỡng: Ăn súp đủ số lượng và chất lượng (giàu protein) qua miệng hoặc qua ống thông mũi - thực quản - dạ dày. Nếu có loét rỗ đường tiêu hóa: Cung cấp năng lượng qua dịch truyền, có thể truyền plasma tươi, albumin, lipovenos (đạm, mờ).

Chống nhiễm khuẩn:

Chống nhiễm khuẩn tại chỗ: Tránh làm tuột da người bệnh, các thuốc sát khuẩn tại chỗ (bạc nitrat 0,5% hoặc clorhexidin 0,05%) hoặc băng bó cho người bệnh bằng gạc với mờ, bạc citrat, Polyvidon iod, hoặc các hydrogel. Chăm sóc mắt người bệnh có nghĩa là phòng di chứng, biến chứng, tra nước mắt nhân tạo hoặc dung dịch natri clorid 0,9%. Vệ sinh các hốc tự nhiên hàng ngày bằng dung dịch natri clorid 0,9%. Glycerin borat bôi môi chống căng gây chảy máu.

Chống nhiễm khuẩn toàn thân: Có thể dùng thuốc kháng sinh khác nhóm hoặc họ xa với thuốc đã gây dị ứng.

Điều trị dị ứng thuốc:

Glucocorticoid: Việc sử dụng các corticoid còn có ý kiến khác nhau. Tuy nhiên đa số tác giả trong và ngoài nước vẫn coi corticoid là thuốc cơ bản trong điều trị hai hội chứng SJS và Lyell.

Cách dùng: Glucocorticoid liều ban đầu: 1 - 2 mg/kg/24 giờ. Nếu có tổn thương não, tim mạch, suy đa phủ tạng... có thể dùng glucocorticoid theo phương pháp “pulse therapy” hay “bolus”: Tiêm tĩnh mạch liều cao methylprednisolon 500 - 1 000 mg/ngày, 3 ngày liên, sau đó giảm về liều bình thường.

Kháng histamin H₁: Dùng đường tiêm khi tổn thương niêm mạc miệng và đường tiêu hóa, sau đó chuyển sang thuốc uống.

Một số quan điểm khác trong điều trị hai hội chứng Stevens-Johnson và Lyell

Truyền hoặc tiêm vitamin C tĩnh mạch.

Globulin miễn dịch tiêm truyền tĩnh mạch (IVIG).

Điều chỉnh miễn dịch: Lọc máu trong điều trị hội chứng Stevens-Johnson hoặc Lyell.

Cyclophosphamid cũng đã được đề nghị sử dụng ở người bệnh Lyell.

N-acetylcysteine (NAC) làm tăng độ thanh thải của một vài thuốc và chất chuyển hóa và ức chế *in vitro* sự sản xuất TNF-OC và IL-IP. Các thuốc khác: Sử dụng yếu tố kích thích tạo cụm bạch cầu hạt, heparin, các kháng thể đơn dòng chống lại các cytokines và pentoxifylin...

Tiêm lượng dị ứng thuốc

Tiêm lượng chung các dạng dị ứng thuốc: Dị ứng thuốc lần sau lại nặng hơn lần trước nếu tiếp xúc lại với thuốc đã gây dị ứng. Tuy nhiên, 90% kháng thể IgE còn hiện diện ở người bệnh sau một năm xảy ra phản ứng dị ứng thuốc và sau 10 năm kháng thể IgE chỉ còn lại 20 - 30% trong huyết thanh người bệnh đã bị dị ứng thuốc.

Sốc phản vệ là một phản ứng thực sự nghiêm trọng, thường như kháng thể được giữ lại lâu hơn trong huyết thanh người bệnh, nhưng khi người bệnh đã sống sót thường không bị suy giảm nhận thức hoặc trí tuệ.

Hội chứng Stevens-Johnson: Thường tiến triển nặng. Người bệnh có thể có các biến chứng như mắt nước, protein, điện giải qua da và dễ có nguy cơ nhiễm khuẩn. Ngoài ra, có thể để lại sẹo ở mắt gây dính mống mắt, đường tiêu hóa, khí quản và cơ quan sinh dục. Hội chứng Lyell: Tiên lượng nặng nề do tổn thương da và nội tạng rất nặng. Khoảng 20% người bệnh bị hội chứng Lyell có hoại tử tế bào biểu mô phế quản, có thể tiến triển nhanh thành suy hô hấp, tiên lượng rất xấu. Nhiều người bệnh có biến chứng ở mắt như loét giác mạc, đính mi, xơ cứng cùng đồ, đính kết mạc, lỗ mi và mù loà.

Một số biện pháp phòng và hạn chế dị ứng thuốc

Với người bệnh

Không tự điều trị, chỉ dùng thuốc theo đơn của thầy thuốc.

Không dùng thuốc theo sự mách bảo của người khác, không dùng đơn thuốc của người khác hoặc đưa đơn thuốc của mình cho người khác sử dụng.

Không dùng thuốc mất nhãn, chuyển màu, có vật lạ, kết tua, quá thời hạn sử dụng...

Tránh mua thuốc ở những nơi không đáng tin cậy.

Phải đọc kỹ tờ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng thuốc, phải giữ cẩn thận tờ hướng dẫn sử dụng vì có khi phải đọc lại nhiều lần.

Để thuốc xa tầm tay, tầm nhìn của trẻ em

Thân trọng khi đang mang thai, thời kỳ cho con bú và trạng thái bệnh lý khác và thông báo những vấn đề này cho thầy thuốc trước khi kê đơn.

Khi có những dấu hiệu bất thường sau khi dùng thuốc: Sốt, mệt mỏi khác thường, choáng váng, chóng mặt, buồn nôn, ngứa nổi mẩn trên da... cần đến ngay thầy thuốc, bệnh viện hoặc cơ sở y tế gần nhất để được khám, điều trị.

Cần mang theo thẻ theo dõi dị ứng thuốc hoặc nếu có thể đeo vòng cảnh báo dị ứng thuốc.

Với bác sĩ và dược sĩ

Chỉ dùng thuốc cho người bệnh khi cần thiết.

Dùng thuốc đúng người, đúng bệnh.

Cân nhắc trước khi cho một loại thuốc có nguy cơ cao gây ra những tác dụng không mong muốn.

Không điều trị bao vây.

Có kiến thức về an toàn thuốc và có hiểu biết về những tai biến do thuốc.

Phải khai thác tiền sử dị ứng trước khi kê đơn.

Hướng dẫn chu đáo người bệnh nhận biết tai biến do thuốc, cách dùng thuốc và bảo quản thuốc mỗi khi kê đơn hoặc cấp phát thuốc.

Với người quản lý

Giáo dục cho người dân sử dụng thuốc an toàn, hợp lý.

Quản lý tốt các nguồn xuất, nhập khẩu thuốc.

Quản lý chặt chẽ các cơ sở sản xuất thuốc.

Giúp các thầy thuốc và dược sĩ cập nhật nhanh chóng thông tin về những tai biến do thuốc.

NGỘ ĐỘC VÀ THUỐC GIẢI ĐỘC

Ngộ độc thực phẩm, hóa chất nói chung và ngộ độc thuốc và kim loại nói riêng có thể do thầy thuốc hoặc người bệnh vô tình gây nhầm lẫn nhưng cũng có thể do cố ý tự tử hoặc bị đầu độc. Trong trường hợp ngộ độc do vô tình nhầm lẫn bệnh cảnh lâm sàng thường không nặng và có thể chẩn đoán đúng nguyên nhân gây ngộ độc và có biện pháp xử trí nhanh, đúng nên thường ít để lại hậu quả nghiêm trọng. Những người bệnh ngộ độc do tự tử hoặc do bị đầu độc thường ở trong tình trạng rất nặng vì các chất gây độc được dùng với liều rất cao, người bệnh thường cố ý che dấu, ít khi

phát hiện được ngộ độc sớm và thường khó phát hiện các dấu hiệu đặc hiệu nên việc chẩn đoán và xử trí gặp nhiều khó khăn. Căn cứ trên thời gian tiếp xúc với chất gây ngộ độc và tiến triển của các dấu hiệu lâm sàng, ngộ độc được phân loại thành ngộ độc cấp tính và ngộ độc mạn tính. Trên thực tế có rất ít chất độc gây triệu chứng ngộ độc đặc hiệu mà thường là các triệu chứng có tính gợi ý và cũng không có nhiều thuốc đối kháng đặc hiệu nên việc điều trị đặc hiệu sẽ gặp nhiều khó khăn. Một số triệu chứng gợi ý để giúp chẩn đoán ngộ độc các chất được tóm tắt trong Bảng 1. Do vậy, việc xử trí ngộ độc nói chung và thuốc nói riêng cần phải thực hiện theo 3 nhóm nguyên tắc chung như sau:

1. Hồi sức tích cực và điều trị triệu chứng

Hồi sức tích cực và điều trị triệu chứng nhằm phục hồi hai chức năng sống quan trọng là hô hấp và tuần hoàn, điều trị các triệu chứng xuất hiện như co giật, hạ thân nhiệt, tăng thân nhiệt v.v. và chăm sóc toàn diện cả tinh thần, thể chất cho người bệnh.

Hô hấp

Suy hô hấp thường xuất hiện khi ngộ độc. Để phục hồi chức năng hô hấp trong ngộ độc, trước tiên cần để người bệnh hơi thoáng khí, làm các biện pháp để thông khí đường thở như nâng cằm hoặc đẩy hàm ra phía trước, tháo hàm giả nếu có, sau đó tùy mức độ suy hô hấp và điều kiện cụ thể nơi cấp cứu mà thực hiện: Thở oxy, hàn hơi thổi ngọt, bóp bóng, dùng thuốc kích thích hô hấp hoặc cho người bệnh thở máy.

Huyết áp

Cũng như hệ thống hô hấp, hệ tim mạch rất dễ bị thay đổi khi bị ngộ độc các chất. Tụt huyết áp là dấu hiệu rất hay gặp khi ngộ độc, đặc biệt là khi ngộ độc các thuốc ức chế TKTW. Khi huyết áp tâm thu dưới 70 mmHg có thể dẫn đến tổn thương não không hồi phục và hoại tử ống thận. Do vậy, cần phải để người bệnh nằm đầu thấp, truyền dịch và dùng các thuốc kích thích co bóp tim, gây co mạch để làm tăng huyết áp. Rối loạn dẫn truyền thần kinh tim và loạn nhịp cũng rất hay gặp khi ngộ độc các glycosid tim, chống trầm cảm loại 3 vòng, một số thuốc chống tâm thần, một số kháng histamin H₁. Tùy mức độ rối loạn mà có biện pháp xử lý khác nhau.

Thân nhiệt

Hạ thân nhiệt có thể xảy ra khi ngộ độc các thuốc nhóm barbiturat hoặc dẫn xuất phenothiazin. Khi gặp hiện tượng hạ thân nhiệt cần phải xử trí hạn chế sự mất nhiệt thêm bằng cách để người bệnh trong phòng ổn định nhiệt độ và ủ ấm cho người bệnh.

Sốt cao cũng có thể gặp khi ngộ độc một số thuốc kích thích TKTW hoặc thuốc kháng cholinergic. Khi gặp triệu chứng sốt cao cần phải nới rộng hoặc bô bót quần áo hoặc chườm khăn ướt ấm hoặc dùng các thuốc hạ sốt thích hợp.

Co giật

Khi ngộ độc các thuốc đặc biệt là các thuốc kích thích TKTW, có thể xuất hiện co giật. Tùy theo loại thuốc gây ngộ độc mà con co giật xuất hiện có tính chất khác nhau ví dụ khi ngộ độc strychnine hoặc mā tiền sē gây nên co giật có tính chất phân xạ, ngộ độc do nikethamid, cardiazol sē xuất hiện co giật qua 3 giai đoạn: Giật cứng, giật rung và giật hỗn hợp. Trong trường hợp xuất hiện co giật cần để người bệnh hơi yên tĩnh, hạn chế tối đa các kích thích và có biện pháp hạn chế cắn phai lưỡi. Nếu con co giật ngắn, không lặp lại thì không cần phải điều trị. Khi con co giật kéo dài, lặp lại nhiều lần có nguy cơ ảnh hưởng đến chức năng hô hấp thì cần phải dùng các thuốc chống co giật phù hợp như phenobarbital, diazepam, midazolam.

2. Loại trừ các chất gây độc ra khỏi cơ thể

Tùy theo đường vào và đường thải trừ của chất gây độc mà chọn các biện pháp loại các chất gây độc ra khỏi cơ thể khác nhau.

Loại chất gây độc qua đường tiêu hóa

Để hạn chế sự hấp thu, tăng thải trừ chất gây độc qua đường tiêu

hóa có thể sử dụng các biện pháp khác nhau. Nếu ngộ độc các chất qua đường tiêu hóa hoặc bài tiết qua tiêu hóa (morphin), chưa hôn mê cần phải gây nôn bằng biện pháp ngoáy họng, hoặc dùng sirô ipeca. Ngoài biện pháp gây nôn có thể rửa dạ dày bằng nước muối sinh lý ấm, hoặc dung dịch thuốc tím 0,1%. Không gây nôn và rửa dạ dày khi ngộ độc các chất có tính ăn mòn và gây hại từ mạnh như acid, kiềm và các chất bay hơi. Gây nôn và rửa dạ dày chỉ có hiệu quả trong vòng 6 giờ đầu (tốt nhất trong vòng 1 giờ) bị ngộ độc đối với những hóa chất hoặc thuốc hấp thu nhanh như aspirin, cloroquin, dẫn xuất barbituric, thuốc chống loạn nhịp tim. Những thuốc làm chậm sự吸收 rỗng dạ dày, hấp thu chậm, hoặc được bài tiết qua dạ dày hoặc ngộ độc nhiều chất cùng một lúc, hoặc không rõ các chất gây độc thì có thể rửa dạ dày trong vòng 24 giờ. Những cơ sở y tế có khả năng đặt nội khí quản có thể dùng biện pháp rửa dạ dày ở những người bệnh hôn mê.

Bên cạnh gây nôn và rửa dạ dày có thể dùng than hoạt tính, than hoạt tính kết hợp với sorbitol và các thuốc tẩy muối để làm tăng thải các chất gây ngộ độc qua phân. Than hoạt tính có diện tích bề mặt lớn nên hấp phụ mạnh các chất lên bề mặt, làm hạn chế sự tiếp xúc giữa chất gây độc với niêm mạc đường tiêu hóa, giảm hấp thu. Liều uống than hoạt: Liều khởi đầu 50 g, sau đó cách 4 giờ uống 50 g. Trẻ em uống 1 g/kg, cách 4 giờ uống một lần. Thuốc có thể dùng riêng rẽ hoặc kết hợp với sorbitol giúp thải chất gây độc ra khỏi tiêu hóa nhanh hơn.

Khi ngộ độc các chất có cấu trúc alcaloid như morphin, benladon, quinin, quinidin... có thể cho người bệnh uống dung dịch tanin hoặc các dung dịch chứa nhiều tanin (nước chè, cafe, nước búp sim...) để gây kết tủa các chất, hạn chế hấp thu và tăng thải trừ qua phân.

Để tránh tăng độ tan làm tăng hấp thu các chất gây độc không nên dùng các thuốc tẩy dạ dày.

Loại chất gây độc qua đường tiết niệu

Vì hầu hết các thuốc và các chất gây độc đều được thải trừ qua thận với tỷ lệ khác nhau. Tùy tình trạng người bệnh, đặc biệt là mức độ suy thận và tính chất lý hóa của các chất gây độc mà sử dụng thuốc lợi tiểu như furosemid, manitol hoặc glucose ưu trương hoặc toàn hóa hoặc kiềm hóa nước tiểu để gây tăng thải trừ chất gây độc qua thận. Đối với các chất gây độc có tính acid như phenobarbital, salicylat... cần phải kiềm hóa máu và nước tiểu bằng natri carbonat hoặc trihydroxymethylaminmetan (T.H.A.M). Những chất gây độc có tính kiềm cần phải toàn hóa máu và nước tiểu. Tuy nhiên, việc gây toàn hóa máu và nước tiểu khó thực hiện trong thực tế vì sự chịu đựng của người bệnh kém hơn nhiễm kiềm và toàn hóa sẽ làm nặng thêm tổn thương thận do tiêu cơ vân rất hay gặp trong ngộ độc.

Loại chất gây độc qua lọc máu

Khi người bệnh bị ngộ độc ở trong tình trạng nặng hoặc các chất gây độc có thể tích phân bố thấp (nồng độ trong máu cao) sử dụng phương pháp thẩm phân màng bụng hoặc chạy thận nhân tạo sẽ mang lại hiệu quả. Một số chất khi ngộ độc được chỉ định lọc máu có hiệu quả là acid valproic, carbamazepin, ethylen glycol, lithi, methanol, metformin, phenobarbital, salicylat, theophyllin. Tuy nhiên, khi ngộ độc một số chất không được chỉ định lọc máu hoặc lọc máu không hiệu quả như amphetamine, các thuốc chống trầm cảm, các thuốc điều trị rối loạn tâm thần, dẫn xuất benzodiazepin, nhóm thuốc chẹn kênh calci, digoxin, metoprolol, propranolol, các chất nhóm thuốc phiện.

Loại chất gây độc qua các đường khác

Khi ngộ độc các chất qua da cần loại bỏ nhanh quần áo và rửa vùng da bị nhiễm độc bằng xà phòng và nước. Những chất có tính bay hơi thải trừ qua đường hô hấp, khi ngộ độc trước tiên cần để người bệnh no có sự thông khí tốt, kích thích hô hấp giúp tăng thải trừ nhanh chất gây độc.

3. Trung hòa chất gây độc

Dựa vào tính chất lý hóa, tính đặc hiệu trên các receptor giữa các chất gây độc và chất đối kháng có thể dùng biện pháp tương ky hóa học hoặc các chất đối kháng đặc hiệu hoặc đối kháng sinh lý để trung hòa một phần chất gây độc.

Gây tương ky hóa học toàn thân hoặc đối kháng đặc hiệu

Vì có tính cạnh tranh đặc hiệu giữa chất gây độc và chất đối kháng trên cùng một receptor nên sẽ không có chất đối kháng chung cho mọi chất ngộ độc. Ngoài việc dùng các chất đối kháng đặc hiệu hoặc đối kháng sinh lý để trung hòa chất độc, còn có thể dùng các chất khác ví dụ như chất càng cua (hợp chất chelat) tạo ra hiện tượng tương ky hóa học toàn thân để điều trị ngộ độc các kim loại nặng. Một số chất đối kháng và chất gây tương ky thường dùng trong điều trị ngộ độc trình bày trong Bảng 2.

Bảng 1: Một số triệu chứng lâm sàng thường gặp khi ngộ độc một số chất

Triệu chứng lâm sàng gợi ý	Chất nghi ngờ gây ngộ độc
Hôn mê	Dẫn xuất barbiturat, benzodiazepin, opiat, methanol, các thuốc chống trầm cảm loại 3 vòng, trichloroethanol.
Co giật	Amphetamine, metamphetamine, theophyllin, chống trầm cảm loại 3 vòng, mã tiền (strychnin).
Tăng huyết áp và tăng nhịp tim	Amphetamine, cocaine, kháng cholinergic.
Tụt huyết áp và chậm nhịp tim	Các thuốc chẹn kênh calci, chẹn beta-adrenergic, clonidin, thuốc an thần gây ngủ.
Tụt huyết áp và tăng nhịp tim	Các thuốc chống trầm cảm loại 3 vòng, trazodon, quetiaquin, các thuốc giãn mạch.
Thở nhanh	Salicylat, carbon monoxid.
Sốt cao	Các thuốc giống giao cảm, salicylat, thuốc kháng cholinergic, metamphetamine, các chất ức chế MAO.
Co đồng tử	Các opioid, clonidin, dẫn xuất phenothiazin, các chất ức chế cholinesterase bao gồm cả các chất phospho hữu cơ, carbamat, pilocarpin.
Giãn đồng tử	Amphetamine, cocaine, LSD (acid lysergic diethylamid), atropin và các thuốc kháng cholinergic khác, các chất ức chế MAO, dẫn xuất phenothiazin, quinin, kháng histamin thế hệ I, các thuốc giống giao cảm, các thuốc chống trầm cảm loại 3 vòng.
Phù phổi cấp	Aspirin, ethylenglycol, chống trầm cảm loại 3 vòng, paraquat, các opiat, các phospho hữu cơ.
Toan lactic huyết	Cyanid, Co, ibuprofen, isoniazid, metformin, salicylat, acid valproic, thuốc gây co giật.
Hạ kali huyết	Bari, cafein, theophyllin, lợi niệu thiazid và lợi niệu quai.

Bảng 2: Một số chất đối kháng thường dùng trong điều trị ngộ độc

Chất đối kháng	Chất gây độc	Một số khuyến cáo khi dùng
Acetylcystein	Paracetamol	Sử dụng sớm, hiệu quả giải độc cao trong vòng 8 - 10 giờ. Kiểm tra chức năng gan và nồng độ paracetamol trong máu để quyết định liều dùng truyền tĩnh mạch và đường uống.

Atropin	Các chất kháng cholinesterase, phospho hữu cơ, các carbamat	Khởi đầu tiêm tĩnh mạch 1 - 2 mg (0,05 mg/kg đối với trẻ em). Nếu không có đáp ứng dùng liều gấp đôi, cách 15 phút 1 lần. Kết thúc điều trị khi giảm thở khò khè và giảm tiết dịch hô hấp.	Neostigmin	Thuốc giãn cơ: galamin, pancuronium, rocuronium, tubocurarin, vecuronium	Tiêm tĩnh mạch mỗi lần 0,5 mg, tối đa không vượt quá 3 mg. Cần kết hợp tiêm atropin 1 - 1,2 mg để tăng tác dụng.
Calci	Fluorid, thuốc chẹn kênh calci	Khởi đầu tiêm tĩnh mạch 15 mg/kg và có thể tăng liều khi cần, đặc biệt khi ngộ độc các thuốc chẹn kênh calci.	Penicilamin	Chì, thủy ngân, đồng	Uống lúc đói liều 0,5 - 1,5 g/ngày trong 1 - 2 tháng, trẻ em 30 - 40 mg/kg cân nặng.
Deferoxamin	Ion sắt	100 mg deferoxamin có thể gắn được 8,5 mg ion sắt. Khi ngộ độc nặng tiêm tĩnh mạch 15 mg/kg.	Physostigmin	Các thuốc kháng cholinergic	Tiêm chậm tĩnh mạch ở người lớn 0,5 - 1 mg và có thể tiêm nhắc lại liều thấp khi dấu hiệu ngộ độc xuất hiện trở lại. Không dùng khi quá liều các thuốc chống trầm cảm loại 3 vòng.
Esmolol	Theophylin, cafein, metaproterenol	Truyền tĩnh mạch 25 - 50 microgam/kg/phút.	Pilocarpin	Belladon, atropin	Tiêm dưới da 10 mg/lần cho đến khi có nước bọt.
Flumazenil	Dẫn xuất benzodiazepin	Tiêm tĩnh mạch 0,2 mg đối với người lớn và có thể tiêm nhắc lại khi cần nhưng không vượt quá 3 mg. Không dùng khi có co giật hoặc ngộ độc thuốc chống trầm cảm loại 3 vòng và lệ thuộc benzodiazepin.	Pralidoxim (2-PAM)	Các phospho hữu cơ, các chất ức chế cholinesterase	Tiêm tĩnh mạch 1 g đối với người lớn, trẻ em 250 mg và cách 3 - 4 giờ có thể tiêm nhắc lại khi cần thiết. Có thể truyền tĩnh mạch 250 - 400 mg/giờ, hoặc truyền tĩnh mạch chậm trên 20 phút liều 30 mg/kg, sau đó truyền liều 8 mg/kg, tối đa không quá 12 g/ngày.
Fomepizol	Methanol, ethylenglycol	Truyền tĩnh mạch chậm trong 30 phút liều 15 mg/kg, cách 12 giờ một lần.	Protamin sulfat	Heparin	Tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền nhỏ giọt tĩnh mạch liều 5 mg/phút, tối đa không quá 50 mg/10 phút. Cần chỉnh liều theo kết quả TCA, aPTT và liều heparin (mỗi 1 mg protamin sulfat trung hòa được 100 đơn vị heparin).
Glucagon	Các thuốc chẹn thụ thể beta-adrenergic	Tiêm tĩnh mạch cả liều 5 - 10 mg.	Than hoạt	Ngộ độc các chất qua đường tiêu hóa hoặc bài tiết qua tiêu hóa	Uống liều khởi đầu 50 g, sau đó cách 4 giờ uống 50 g. Trẻ em uống 1 g/kg, cách 4 giờ uống một lần.
Hydroxoco-balamin	Cyanid	Tiêm tĩnh mạch chậm trong 15 phút, liều 5 g đối với người lớn.	Vitamin B ₆	Isoniazid (INH)	Liều dùng bằng liều INH đã dùng, thường khởi đầu tiêm tĩnh mạch 1 - 4 g, sau đó cách 30 phút tiêm bắp 1 g cho đến hết liều.
Kháng thể kháng digoxin	Digoxin và các glycosid tim	1 lọ kháng thể có thể gắn kết được 0,5 mg digoxin.	Vitamin K	Dẫn xuất coumarin	Truyền tĩnh mạch chậm 10 - 20 mg, ngày không quá 40 mg, sau đó uống 5 - 10 mg.
Methionin	Paracetamol	Trẻ em trên 6 tuổi và người lớn khởi đầu uống 2,5 g, sau đó uống 3 lần, mỗi lần cách nhau 4 giờ. Trẻ em dưới 6 tuổi uống liều 1 g/lần. Cứ 4 giờ uống 1 lần, uống đủ 4 lần.	Dimercaprol (BAL)	Arsen, thủy ngân, chì, muối vàng	Tiêm bắp sâu và cần phải thay đổi vị trí tiêm. Khởi đầu 50 mg. Đối với ngộ độc cấp cách 4 giờ tiêm 4 mg/kg, trong 2 ngày, sau đó giảm xuống 3 mg/kg × 2 lần/ngày, liên tục trong 8 ngày. Đối với ngộ độc mạn tính: Khởi đầu cách 4 giờ tiêm 2,5 mg/kg, trong 2 ngày, sau đó tiêm 2,5 mg/kg mỗi ngày, liên tục trong 10 - 15 ngày.
Nalorphin	Các dẫn xuất opiat	Tiêm bắp, dưới da hoặc tĩnh mạch, liều khởi đầu 5 - 10 mg, cứ 15 phút tiêm một lần, có thể tăng liều khi cần thiết và tối đa không quá 40 mg.	Dinatri EDTA	Chì	Truyền tĩnh mạch 30 - 50 mg/kg/ngày. Đợt điều trị không nên quá 5 ngày.
Naloxon	Các dẫn xuất opiat	Tiêm bắp, dưới da hoặc tĩnh mạch, liều khởi đầu 0,4 - 2 mg, cứ 2 - 4 phút tiêm một lần, có thể tăng liều khi cần thiết và tối đa không quá 4 mg.			
Natri bicarbonat	Chống trầm cảm 3 vòng, quinidin	Tiêm tĩnh mạch 1 - 2 mEq/kg khi có tụt huyết áp và phức hợp QRS giãn rộng.			
Natri nitrit	Cyanid	Dùng kết hợp với natri thiosulfat, tiêm chậm tĩnh mạch 5 - 20 phút với liều 300 mg. Trẻ em 10 mg/kg, tối đa không vượt quá 300 mg.			
Natri thiosulfat	Cyanid	Tiêm tĩnh mạch chậm 12,5 g trong 10 phút. Trẻ em 400 mg/kg (tối đa không vượt quá 12,5 g).			

Prussian blue	Muối thali, Cs ¹³⁷	Người lớn: Uống mỗi lần 3 g, ngày 3 lần. Trẻ em 2 - 12 tuổi: Uống mỗi lần 1 g, ngày 3 lần.
Succimer (acid dimercapto-sucinic)	Chì, thủy ngân.	Khi nồng độ chì trong máu trẻ em trên 45 microgam/dl, uống mỗi lần 10 mg/kg, ngày 3 lần. Có thể dùng điều trị ngộ độc chì ở người lớn.

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC VÀ CÁC THÔNG SỐ CHÍNH

Được động học (Pharmacokinetics) nghiên cứu các quá trình từ khi thuốc hấp thu vào cơ thể cho đến khi được thải trừ khỏi cơ thể. Các quá trình chính gồm hấp thu, phân bố, chuyển hóa và thải trừ.

Hấp thu thuốc

Hấp thu (Absorption) là quá trình vận chuyển thuốc từ nơi dùng đến khi thuốc vào vòng tuần hoàn chung. Thuốc được dùng qua nhiều đường khác nhau: Uống, đặt dưới lưỡi, đặt trực tràng, bôi hoặc dán tại chỗ, hít, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch, tiêm dưới da... Thuốc hấp thu theo các đường dùng khác nhau chịu ảnh hưởng nhiều hoặc ít bởi các yếu tố sinh học của người dùng, yếu tố lý hóa của hoạt chất và do cách bào chế dạng thuốc. Đường tiêm tĩnh mạch ít hao hụt hơn so với đường dùng khác.

Chuyển hóa lần đầu qua gan

Thuốc sau khi hấp thu qua ống tiêu hóa được đổ vào tĩnh mạch cửa của gan, qua gan rồi vào tuần hoàn chung. Khi qua gan lần đầu này, thuốc bị chuyển hóa một phần gọi là *chuyển hóa lần đầu qua gan* (hepatic first pass metabolism) làm lượng thuốc bị hao hụt trước khi vào được vòng tuần hoàn chung.

Một số thông số quan trọng đối với sự hấp thu thuốc

C_{max}, T_{max} và AUC

Khi tiêm thuốc vào tĩnh mạch (IV), nồng độ thuốc trong máu đạt mức tối đa ngay; sau đó, giảm dần do thuốc bị thải trừ cho đến khi không còn trong máu (thuốc ở trong máu, nhưng khi định lượng, thường định lượng trong huyết thanh hoặc huyết tương).

Khi uống (PO: per oral), tiêm dưới da (SC) hoặc một đường dùng nào khác không phải tiêm IV, thì khi bắt đầu dùng, thuốc chưa vào đến máu, nên nồng độ thuốc trong máu bằng không. Sau đó, thuốc được hấp thu vào tuần hoàn chung. Từ khi thuốc có ở tuần hoàn chung, đã diễn ra sự thải trừ thuốc; nhưng lúc đầu, hấp thu lớn hơn thải trừ, nên nồng độ thuốc trong máu tăng dần. Đến một lúc nào đó, lượng thuốc hấp thu bằng lượng thuốc thải trừ, thì nồng độ thuốc trong máu đạt mức cao nhất. Sau đó, hấp thu ít hơn thải trừ, nên nồng độ thuốc trong máu giảm dần cho đến khi không còn. Nồng độ thuốc đạt mức cao nhất đó gọi là *nồng độ đỉnh* và được ký hiệu là C_{max}. Thời gian từ khi bắt đầu dùng thuốc đến khi đạt được nồng độ đỉnh gọi là *thời gian đỉnh* và được ký hiệu là T_{max}.

Nếu biểu diễn nồng độ thuốc (mg/lít hoặc microgam/ml) trong huyết tương trên trực tung theo thời gian (h hoặc min) trên trực hoành, sẽ được đường biểu diễn nồng độ - thời gian và diện tích phía dưới đường cong này đến trực hoành gọi là *diện tích dưới đường cong* (AUC: Area Under the Curve). AUC là diện tích kể từ thời gian bằng 0 (bắt đầu dùng thuốc) đến khi không còn thuốc trong cơ thể nên có tài liệu ghi AUC₀[∞].

AUC được tính theo mg.L⁻¹.h hoặc µg.ml⁻¹.h biểu thị lượng thuốc được hấp thu vào vòng tuần hoàn và quyết định tác dụng của thuốc.

Cũng là uống, nhưng AUC khác nhau do:

Liều thuốc dùng;

Tính chất của hoạt chất như kích thước tiêu phân, dạng kết tinh hay vô định hình, ngâm nước hay không ngâm nước;

Dạng bào chế, loại và tỷ lệ tá dược, kỹ thuật bào chế;

Cơ thể như uống lúc no hay đói, tình trạng nhu động ruột, độ pH ở dạ dày, ruột và bản chất của thành ruột.

Sinh khả dụng

Sinh khả dụng (Bioavailability: BA) biểu thị mức độ hấp thu hoạt chất từ một dạng thuốc để có tại nơi hoạt chất tác động.

Đó là định nghĩa lý thuyết của sinh khả dụng. Trong thực hành, rất hiếm khi có thể định lượng được hoạt chất ở nơi hoạt chất tác động là thụ thể (receptor). Đó là chưa kể đến có rất nhiều trường hợp không biết nơi hoạt chất tác động ở đâu.

Tuy nhiên, có mối liên quan giữa nồng độ hoạt chất trong tuần hoàn chung với nồng độ hoạt chất ở nơi tác động và dựa vào khái niệm được động học và lâm sàng, ta chấp nhận là ở cùng một đối tượng người bệnh, diễn biến nồng độ hoạt chất theo thời gian ở huyết tương cũng giống hệt diễn biến nồng độ theo thời gian ở nơi hoạt chất tác động (diễn biến nồng độ giống hệt nhau, còn trị số nồng độ thì có thể khác nhau), trong khi đó, nồng độ hoạt chất trong huyết tương có thể định lượng được. Do đó, định nghĩa *thực hành* của sinh khả dụng là:

Sinh khả dụng (Bioavailability) biểu thị mức độ hấp thu hoạt chất từ một dạng thuốc vào được tuần hoàn chung.

Định nghĩa này chỉ đúng khi thuốc vào tuần hoàn chung rồi mới thâm nhập vào nơi tác động (ví dụ uống, hoặc tiêm không phải trực tiếp vào nơi tác động). Trường hợp đưa thuốc trực tiếp vào nơi tác động như: Đặt thuốc tại chỗ, hoặc tiêm thuốc trực tiếp vào chỗ hoạt chất tác động (ví dụ tiêm trực tiếp vào khớp) thì phải hiểu sinh khả dụng theo định nghĩa lý thuyết.

Theo định nghĩa trên, sinh khả dụng biểu thị mức độ hấp thu hoạt chất vào được tuần hoàn chung, do đó, nếu tiêm IV, thì toàn bộ thuốc đều vào vòng tuần hoàn chung nên BA = 1. Trường hợp thuốc được dùng theo đường khác (đường uống, tiêm dưới da...) thì luôn có một lượng thuốc bị hao hụt trong quá trình hấp thu vào tuần hoàn chung, nên BA < 1.

Sinh khả dụng tuyệt đối

Sinh khả dụng tuyệt đối (F) là tỷ lệ AUC của thuốc được dùng không phải theo đường tiêm tĩnh mạch (như đường uống, tiêm dưới da...) so với AUC khi tiêm tĩnh mạch với cùng một liều:

$$F = \frac{AUC_{\text{uống, tiêm dưới da}}}{AUC_{\text{tĩnh mạch}}}$$

F luôn luôn < 1 và phản ánh tỷ lệ thuốc bị hao hụt trong quá trình hấp thu.

Nếu dùng liều khác nhau, ví dụ liều tiêm tĩnh mạch là D_{tĩnh mạch} được AUC_{tĩnh mạch} và liều uống D_{uống} được AUC_{uống}, ta phải quy ra AUC của cùng một đơn vị liều dùng, khi đó F sẽ là:

$$F = \frac{AUC_{\text{uống}} / D_{\text{uống}}}{AUC_{\text{tĩnh mạch}} / D_{\text{tĩnh mạch}}} = \frac{AUC_{\text{uống}}}{AUC_{\text{tĩnh mạch}}} \times \frac{D_{\text{tĩnh mạch}}}{D_{\text{uống}}}$$

Sinh khả dụng tương đối

Sinh khả dụng tương đối (F') là tỷ lệ giữa 2 giá trị AUC của cùng một thuốc, cùng đường dùng với cùng một liều, nhưng do cách bào chế khác nhau như viên nén và viên sủi hoặc có thể cùng bào chế ra viên nén, nhưng do 2 nhà sản xuất khác nhau bào chế theo 2 kĩ

thuật khác nhau nên AUC khác nhau. Ví dụ, viên nén của nhà sản xuất A cho AUC_A và nhà sản xuất B cho AUC_B , thì sinh khả dụng tương đối F' của thuốc do 2 nhà sản xuất là:

$$F' = \frac{AUC_A}{AUC_B}$$

Trong trường hợp này nếu $AUC_A > AUC_B$ thì $F' > 1$ hoặc $> 100\%$; nếu $AUC_A < AUC_B$ thì $F' < 1$ hoặc $< 100\%$.

Tương đương sinh học

Hai thuốc là tương đương sinh học nếu chúng là các thuốc tương đương được học hoặc là các thể phẩm được học có mức độ và tốc độ hấp thu hoạt chất của chúng (AUC , C_{max} và T_{max}) tương đương nhau ở vị trí tác động, nên hiệu quả điều trị của chúng được coi là như nhau.

Trên đây là định nghĩa lý thuyết của tương đương sinh học và cũng như trường hợp “Sinh khả dụng”, trong thực hành, rất hiếm khi có thể định lượng được hoạt chất ở vị trí tác động, nên trong những trường hợp hoạt chất hấp thu vào tuần hoàn rồi mới vào vị trí tác động, ta có định nghĩa thực hành của “Tương đương sinh học” như sau:

Hai thuốc gọi là tương đương sinh học nếu chúng là các thuốc tương đương được học hoặc là các thể phẩm được học có mức độ và tốc độ hấp thu hoạt chất của chúng (AUC , C_{max} và T_{max}) tương đương nhau trong tuần hoàn chung, nên hiệu quả điều trị của chúng được coi là như nhau.

Ghi chú:

Thể phẩm được học: Những thuốc được coi là thể phẩm được học nếu chúng chứa cùng loại dược chất nhưng khác nhau về dạng hóa học của dược chất (base, muối hay ester...) hay khác nhau về hàm lượng hoặc dạng bào chế.

Như vậy, muốn đánh giá hai thuốc có tương đương sinh học không thì trước hết chúng phải là các thuốc tương đương được học (pharmaceutical equivalents). Hai thuốc là tương đương được học khi có 4 tiêu chí sau:

Cùng chứa một loại hoạt chất;

Cùng có một hàm lượng hoặc nồng độ;

Cùng là một dạng thuốc (viên nén, dung dịch ...);

Cùng một đường dùng (uống, tiêm dưới da...).

Sau đó, phải chứng minh mức độ và tốc độ hấp thu của chúng (AUC , C_{max} và T_{max}) có tương đương nhau không. Nếu AUC , C_{max} và T_{max} tương đương nhau thì 2 thuốc được coi là tương đương sinh học.

Phân bố thuốc

Sau khi hấp thu vào tuần hoàn, một phần thuốc liên kết với protein huyết tương (các protein trong tế bào cũng liên kết với thuốc). Tỷ lệ thuốc liên kết với protein huyết tương tùy theo ái lực của từng thuốc. Có thuốc không liên kết như carboplatin, nhưng clorambucil lại liên kết đến 99%. Thuốc tự do (T) đã liên kết với protein (P) luôn có cân bằng động. Một mặt T + P thành TP, nhưng khi T tự do trong huyết tương giảm thì TP lại giải phóng ra T.

Phản thuốc tự do của T không liên kết với protein đi qua được thành mạch để chuyển vào các mô, gắn với các protein đặc hiệu là các thụ thể để gây ra tác dụng dược lý, hoặc vào các mô dự trữ như mô mỡ, da, cơ, gan, xương.

Sự phân bố vào các mô phụ thuốc vào 2 yếu tố là thuốc và cơ thể. Yếu tố thuốc như khối lượng phân tử, tỷ lệ tan trong nước và lipid, độ pH, độ ion hóa và ái lực của thuốc với thụ thể. Yếu tố cơ thể

như tính chất của màng tế bào, màng mao mạch, số lượng thụ thể, pH môi trường. Những mô được tưới máu nhiều thì thuốc cung cấp đến nhiều như gan, thận, phổi; những mô được tưới máu ít thì thuốc cung cấp ít như gan, xương, da. Sự thâm nhập thuốc còn phụ thuộc vào các hàng rào sinh học như hàng rào máu - não, máu - dịch não tuỷ, máu - thủy dịch ở mắt.

Thể tích phân bố

Thể tích phân bố (Volume of distribution, viết tắt là V_d) biểu thị một thể tích biểu kiến (không có thực) chứa toàn bộ lượng thuốc đã được đưa vào cơ thể để đạt được nồng độ bằng nồng độ thuốc trong huyết tương.

Thể tích phân bố V_d (lít) được tính theo công thức sau:

$$V_d = \frac{A}{C_p}$$

Trong đó: A là lượng thuốc đưa vào cơ thể (mg);

C_p là nồng độ thuốc trong huyết tương (mg/lít).

Nếu người đó nặng $W(\text{kg})$, thì thể tích phân bố cho 1 kg cân nặng v_d là:

$$v_d = V_d / W$$

v_d được tính theo lít/kg. Biết v_d của một thuốc, có thể tính thể tích phân bố cho người có cân nặng bất kỳ.

Nếu thuốc chỉ ở huyết tương (3 lít cho người 70 kg) thì $v_d = 3/70 = 0,043$ lít/kg. Nhưng thực ra thì không có thuốc nào chỉ phân bố ở huyết tương. Heparin là thuốc phân bố vào các mô rất ít có $v_d = 0,058$ lít/kg. Nếu thuốc phân bố nhiều vào các mô thì v_d rất lớn như propranolol có v_d là 4 lít/kg, clorpromazin là 15 lít/kg. Khi biết thể tích phân bố của một thuốc, có thể tính được liều cần dùng (D) để có nồng độ mong muốn trong huyết tương C_p theo công thức sau:

$$D = V_d \cdot C_p = v_d \cdot C_p \cdot W$$

Đó là trường hợp khi tiêm tĩnh mạch, thuốc vào máu hoàn toàn và $F = 1$. Nếu uống hoặc đưa vào theo đường dùng khác thì $F < 1$, nên liều cần dùng phải lớn hơn.

$$D = V_d \cdot C_p / F = v_d \cdot C_p \cdot W/F$$

Chuyển hóa thuốc

Thuốc là chất lạ đối với cơ thể, vì vậy, cơ thể luôn muốn loại bỏ thuốc ra khỏi cơ thể. Nhưng thuốc thường là những phân tử tan được trong lipid, không hoặc ít ion hóa, dễ gắn vào protein huyết tương, dễ thâm qua màng tế bào và giữ lại trong cơ thể.

Muốn thai trừ, ngoài bài xuất thuốc ra khỏi cơ thể dưới dạng không thay đổi, cơ thể phải chuyển hóa thuốc thành các phức hợp có cực, dễ ion hóa, ít tan trong lipid, khó thâm vào tế bào, tan nhiều hơn trong nước để thai trừ qua thận. Ví dụ, pentothal là thuốc dễ tan trong lipid, nếu không bị chuyển hóa, có thể bị giữ lại trong cơ thể hàng trăm năm.

Đa số các chất chuyển hóa không còn hoạt tính hoặc hoạt tính kém so với thuốc mẹ, nhưng cũng có chất chuyển hóa vẫn còn tác dụng và có thể gây độc; thậm chí có thuốc bản thân không có tác dụng dược lý (gọi là tiền chất) mà chỉ sau khi chuyển hóa thành một dạng khác mới có tác dụng.

Rất nhiều cơ quan tham gia vào quá trình chuyển hóa thuốc, nhưng gan là cơ quan chính chứa hầu hết các enzym tham gia các phản ứng chuyển hóa thuốc thông qua 2 pha:

Pha I: Diễn ra phản ứng oxy hóa thuốc, chủ yếu nhờ hệ enzym cytochrom P₄₅₀ (quan trọng nhất), rồi đến phản ứng khử nhờ các enzym reductase, dehydrogenase và phản ứng thủy phân nhờ

enzym esterase, amidase. Một thuốc có thể bị chuyển hóa qua nhiều phản ứng xảy ra cùng một lúc hoặc nối tiếp nhau thành các chất trung gian có các nhóm chức đặc trưng cần thiết cho phản ứng ở pha II.

Pha II: Diễn ra phản ứng liên hợp giữa các chất trung gian đã bị chuyển hóa có các nhóm chức đặc trưng với phân tử có sẵn trong cơ thể như acid glucuronic, glutathion, glycin, các gốc sulfat, acetyl để thành các phức hợp tan trong nước, nên dễ dàng bị thải ra ngoài theo nước tiểu hoặc qua mật rồi ra ngoài theo phân.

Thải trừ thuốc

Thải trừ (elimination) biểu thị sự hao hụt không phục hồi của thuốc trong cơ thể. Sự thải trừ xảy ra là do thuốc bị bài xuất (excretion) khỏi cơ thể dưới dạng không thay đổi (chất mẹ) và dưới dạng chuyển hóa.

Sự bài xuất thuốc dạng thuốc mẹ có thể theo nhiều đường khác nhau như thận, mật (rồi đổ ra ngoài theo phân), phổi, sữa, mồ hôi, tuyến nước bọt, tuyến lệ, nhưng quan trọng nhất là qua thận và qua mật.

Độ thanh thải

Độ thanh thải (Clearance, viết tắt là Cl) là một thể tích giả thuyết (không có thực) của máu (huyết tương hoặc huyết thanh) được một cơ quan (thận, gan) loại bỏ hoàn toàn thuốc trong một đơn vị thời gian.

Gọi là giả thuyết vì khi máu qua một cơ quan (thận, gan), không có thể tích máu nào lại không còn thuốc. Nhưng độ thanh thải có thể được xác định theo nhiều cách:

Xác định Cl theo tỷ số chiết xuất E

Gọi thể tích máu đi qua cơ quan (thận, gan) trong a giờ là V_{CQ} lít (L) thì lượng thuốc m (mg) bị thải trừ sau khi qua cơ quan là:

$$m = V_{CQ} \times (C_a - C_v)$$

Trong đó:

C_a là nồng độ thuốc trong máu động mạch khi vào cơ quan (mg/lít).

C_v là nồng độ máu tĩnh mạch khi ra khỏi cơ quan (mg/lít).

m (mg) thuốc bị thải trừ này cần một thể tích V (thể tích bằng khối lượng chia nồng độ) là:

$$V = m/C_a = V_{CQ} \times (C_a - C_v)/C_a$$

Gọi Q là tốc độ lưu lượng máu (tức là thể tích máu qua cơ quan trong 1 giờ (h)) thì $Q = V_{CQ}/a$, nên:

$$V = \frac{V_{CQ}}{a} \times \frac{C_a - C_v}{C_a} = Q \times E$$

E gọi là tỷ số chiết xuất (extraction ratio). Tất cả các giá trị V_{CQ} , a , C_a và C_v đều có thể đo được, nên ta tính được V . V chính là thể tích được loại bỏ hoàn toàn thuốc trong một đơn vị thời gian và theo định nghĩa độ thanh thải ở trên, thì đó chính là độ thanh thải Cl . Ta có:

$$Cl = Q \times E = Q \times \frac{C_a - C_v}{C_a}$$

Q được tính theo L/h; C_a và C_v tính theo mg/lít thì Cl tính theo L/h hoặc L.h⁻¹. Để có thể áp dụng cho một người bất kỳ có cân nặng là W kg, người ta tính Cl theo L.h⁻¹.kg⁻¹. Nhưng tính theo L.h⁻¹.kg⁻¹ thì đa số trị số của $Cl < 1$ (ví dụ 0,156) nên để cho gọn, người ta dùng một đơn vị khác là ml.min⁻¹.kg⁻¹ và 1 L.h⁻¹.kg⁻¹ = 16,7 ml.min⁻¹.kg⁻¹.

Trên đây là độ thanh thải của một cơ quan. Độ thanh thải toàn phần (Cl_{TP}) bằng tổng độ thanh thải của thận (Cl_T), của gan (Cl_G) và các cơ quan khác ($Cl_{khác}$). Ta có:

$$Cl_{TP} = Cl_T + Cl_G + Cl_{khác}$$

Tuy nhiên, độ thanh thải của các cơ quan khác rất nhỏ, nên trong thực tế, có thể coi như:

$$Cl_{TP} = Cl_T + Cl_G$$

Xác định độ thanh thải theo liều dùng và AUC

Khi tiêm tĩnh mạch thuốc với liều D , rồi xác định AUC thì Cl_{TP} được tính theo công thức sau:

$$Cl_{TP} = \frac{D}{AUC}$$

D tính bằng mg, AUC tính bằng mg.L⁻¹.h thì Cl_{TP} tính bằng L.h⁻¹. Nếu liều D tính cho 1 kg cân nặng thì Cl_{TP} tính theo L.h⁻¹.kg⁻¹ hoặc ml.min⁻¹.kg⁻¹ (xem trên).

Trường hợp không tiêm tĩnh mạch mà dùng theo đường khác, ví dụ uống, thì phải xét đến cả sinh khả dụng tuyệt đối F , ta có công thức:

$$Cl_{TP} = \frac{F \times D}{AUC}$$

Nửa đời thải trừ

Nửa đời thải trừ (elimination half-life) là khoảng thời gian (tính bằng giờ (h) hoặc phút (min)) cần thiết để lượng thuốc trong cơ thể giảm đi còn một nửa; còn gọi là nửa đời trong huyết tương (plasma half-life hoặc plasmatic half-life).

Trong thực tế, do ta định lượng nồng độ thuốc trong huyết tương, nên có thể định nghĩa:

Nửa đời thải trừ là khoảng thời gian (h, min) cần thiết để nồng độ thuốc trong huyết tương giảm đi còn một nửa. Nửa đời thải trừ được ký hiệu là $t_{1/2}$.

Nghiên cứu động học đã chứng minh rằng, nếu ban đầu, nồng độ của thuốc là C_0 , sau một thời gian t thuốc bị thải trừ còn lại là C_t thì:

$$C_t = C_0 \cdot e^{-Kt}$$

trong đó K là hằng số thải trừ.

Theo định nghĩa ở trên, sau một thời gian bằng nửa đời thải trừ ($t_{1/2}$) thì nồng độ $C_t = 1/2 C_0$ nên:

$$1/2 C_0 = C_0 \cdot e^{-Kt_{1/2}}$$

$$1/2 = 0,5 = e^{-Kt_{1/2}}$$

Lấy logarit tự nhiên cả 2 vế, ta có:

$$\ln 0,5 = -Kt_{1/2} \cdot \ln e = -Kt_{1/2}$$

Vì $\ln 0,5 = -0,693$, nên: $-0,693 = -Kt_{1/2}$

và hằng số tốc độ thải trừ $K = Cl/V_d$ nên:

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{K} = \frac{0,693 \times V_d}{Cl}$$

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác thuốc là hiện tượng một thuốc bị thay đổi tác dụng hoặc trở thành độc trên người bệnh khi được sử dụng đồng thời với thuốc khác. Tương tác giữa thuốc với thức ăn và đồ uống cũng được coi là một loại tương tác thuốc. Tương tác thuốc có thể được lợi dụng để xây dựng các phác đồ điều trị nhằm mục đích tăng hiệu quả điều trị hoặc để giải độc. Tuy nhiên trong thực hành lâm sàng, mặt trái của tương tác thuốc là giảm hiệu quả điều trị, tăng tỷ lệ gặp tác dụng không mong muốn hoặc độc tính được lưu ý nhiều hơn bởi đây là những hậu quả không định trước có thể dẫn đến thất

bại điều trị và làm tăng tỷ lệ tái biến do thuốc gây ra. Chính vì vậy những hiểu biết về cơ chế tương tác thuốc là cơ sở để bảo đảm sử dụng thuốc hiệu quả, an toàn.

Các tương tác thuốc được chia làm 2 loại theo cơ chế xảy ra tương tác:

Tương tác dược lực học

Đây là loại tương tác thể hiện tại receptor hoặc trên cùng hướng tác dụng của một hệ thống sinh lý. Kết quả của phối hợp thuốc có thể dẫn đến tăng hiệu quả hoặc độc tính (hiệp đồng) hoặc ngược lại, giảm tác dụng (đối kháng).

Tương tác hiệp đồng gặp khi phối hợp các thuốc có tác dụng trên cùng một hệ thống sinh lý. Ví dụ: Phối hợp các thuốc giảm đau - chống viêm không steroid (NSAID) với thuốc giảm đau opioid để tăng hiệu quả giảm đau; phối hợp các kháng sinh với chất chẹn bom proton để tăng hiệu quả diệt trừ *Helicobacter pylori* trong điều trị viêm loét dạ dày - tá tràng... Các phối hợp kiểu này thường được lợi dụng để xây dựng các phác đồ điều trị. Cần lưu ý tránh tác dụng hiệp đồng xảy ra gây tăng tác dụng không mong muốn hoặc độc tính khi phối hợp các chất trong cùng một nhóm dược lý. Ví dụ: Việc phối hợp các thuốc cùng nhóm NSAID với nhau gây tăng tỷ lệ và mức độ trầm trọng của loét dạ dày tá tràng, xuất huyết và suy thận; phối hợp các kháng sinh aminoglycosid gây tăng độc tính trên thận và thính giác.

Tương tác đối kháng là loại tương tác xảy ra khi dùng đồng thời hai thuốc gắn trên cùng một thụ thể (receptor) hoặc các thuốc có tác dụng sinh lý đối lập nhau. Hậu quả dẫn đến giảm hoặc mất tác dụng của thuốc. Ứng dụng của loại tương tác này là để giải độc khi ngộ độc thuốc. Ví dụ: dùng naloxon để giải độc morphin. Việc sử dụng các thuốc có cùng điểm gắn trên receptor như kháng sinh nhóm macrolid, lincosamid, phenicol cùng gắn lên 50S-ribosom của vi khuẩn sẽ dẫn đến đối kháng, làm giảm tác dụng kháng khuẩn. Phối hợp các thuốc có tác dụng sinh lý đối lập nhau gây mất tác dụng điều trị thường do vô tình gây ra khi kê đơn điều trị các bệnh khác nhau; ví dụ: các thuốc chẹn thụ thể beta-adrenergic để điều trị tăng huyết áp, loạn nhịp tim (propranolol) có thể làm mất tác dụng giãn phế quản của các thuốc điều trị hen nhâm kích thích thụ thể beta 2-adrenergic (salbutamol).

Tương tác dược động học

Đây là tương tác xảy ra trong quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hóa và thải trừ của thuốc; hậu quả làm tăng hoặc giảm nồng độ thuốc trong máu dẫn đến quá liều hoặc ngược lại giảm hiệu quả điều trị. Nguy hiểm thường xảy ra khi phối hợp những thuốc có độc tính cao hoặc có chỉ số điều trị hẹp, vì nồng độ thuốc chỉ thay đổi ít có thể đã dẫn đến những hậu quả có hại rõ rệt trên lâm sàng. Tương tác loại này khó đoán trước vì không liên quan đến tác dụng dược lý. Tương tác theo cơ chế dược động học có thể xảy ra ở cả 4 giai đoạn trong vòng tuần hoàn của thuốc.

Tương tác ở giai đoạn hấp thu: Đây là tương tác làm thay đổi tốc độ và/hoặc tổng lượng thuốc vào được vòng tuần hoàn; trong đó sự thay đổi tổng lượng thuốc dẫn đến thay đổi nồng độ gây hậu quả lâm sàng nghiêm trọng hơn việc thay đổi tốc độ hấp thu. Tương tác loại này thường gặp với các thuốc dùng theo đường uống. Điều lưu ý là tương tác không chỉ xảy ra giữa thuốc - thuốc mà cả thuốc - thức ăn và thuốc - đồ uống. Do vị trí xảy ra tương tác tại dạ dày, nơi thuốc hầu như chưa kịp hấp thu nên để tránh hậu quả, có thể giải quyết bằng cách uống các thuốc cách nhau tối thiểu 2 giờ.

Tương tác ở giai đoạn phân bố: Đây là tương tác đẩy nhau ra khỏi vị trí liên kết tại protein huyết tương, dẫn đến tăng nồng độ thuốc ở dạng tự do, kéo theo tăng tác dụng dược lý và/hoặc độc tính của thuốc. Tương tác chỉ có ý nghĩa lâm sàng khi phối hợp các thuốc có tỷ lệ liên kết protein huyết tương cao (> 90%) và có phạm vi điều trị hẹp; ví dụ tương tác giữa các salicylat với methotrexat, gây tăng tỷ lệ methotrexat ở dạng tự do, tăng độc tính trên hệ tạo máu. *Tương tác ở giai đoạn chuyển hóa:* Với các thuốc chuyển hóa khi qua gan, sự tăng hoặc giảm chuyển hóa của một thuốc do thuốc phối hợp gây ra dẫn đến sự thay đổi nồng độ chất hoạt tính có trong máu, hậu quả làm thay đổi tác dụng dược lý hoặc độc tính. Enzym chịu trách nhiệm chính cho chuyển hóa thuốc là hệ cytochrom P₄₅₀, chủ yếu ở microsomal gan và tham gia vào chuyển hóa ở pha I. Có 2 cơ chế tương tác thuốc ở giai đoạn chuyển hóa là cảm ứng và ức chế.

Theo cơ chế cảm ứng thì một thuốc có thể gây cảm ứng đối với hệ enzym cytochrom P₄₅₀, dẫn đến tăng tốc độ chuyển hóa của thuốc phối hợp và làm giảm nồng độ thuốc trong máu. Với tương tác thuốc theo cơ chế này, cần lưu ý không chỉ gây giảm hiệu quả của thuốc phối hợp mà còn gây giảm hiệu quả của chính thuốc đó (hiện tượng tăng nồng độ trở lại khi ngừng thuốc gây cảm ứng dẫn đến tăng độc tính). Các barbiturat, griseofulvin, một số thuốc chống động kinh, rifampicin là những chất gây cảm ứng quan trọng nhất. Thuốc bị ảnh hưởng bao gồm warfarin, các thuốc tránh thai dạng uống...

Theo cơ chế ức chế (kìm hãm) thì một thuốc có thể ức chế hoạt tính của một enzym microsomal gan nào đó dẫn đến giảm chuyển hóa của thuốc bị phá hủy bởi enzym này, gây tăng nồng độ và độc tính ở liều thường dùng. Tương tác loại này có tính đặc hiệu, chỉ xảy ra khi 2 thuốc cùng bị chuyển hóa trên một enzym. Ví dụ erythromycin và terfenadin cùng chuyển hóa qua CYP3A4, tác động gây ức chế của erythromycin lên CYP3A4 đã làm tăng nồng độ terfenadin và tăng nguy cơ loạn nhịp thất, chủ yếu gây xốn đinh. Chính do nguy cơ này mà hiện tại terfenadin đã bị rút khỏi thị trường. Một thuốc có thể là cơ chất, chất cảm ứng hoặc chất ức chế của các isoenzym khác nhau.

Tương tác ở giai đoạn thải trừ: Thải trừ qua thận là giai đoạn cuối cùng trong vòng đời của thuốc trong cơ thể. Tại đây thuốc được lọc qua cầu thận rồi tái hấp thu trở lại một phần và tiếp tục được thải trừ ra ngoài. Tương tác thuốc xảy ra tại thận là do ảnh hưởng đến quá trình tái hấp thu và thải trừ. Khuếch tán thụ động là cơ chế của quá trình tái hấp thu thuốc trở lại máu còn vận chuyển tích cực là cơ thể thải trừ. Những chất làm thay đổi pH nước tiểu (amoni clorid, acid ascorbic, các antacid, các chất chẹn bom proton...) có thể làm thay đổi tỷ lệ thuốc được tái hấp thu đối với các thuốc có bản chất acid yếu hoặc base yếu (các barbiturat, quinin...) dẫn đến tăng nồng độ, kéo dài thời gian tồn tại của thuốc trong cơ thể, gây nguy cơ ngộ độc. Với tương tác qua hệ thống thải trừ nhờ chất mang (carrier), sự cạnh tranh chất mang cũng dẫn đến kết quả tương tự. Hậu quả của tương tác sẽ nguy hiểm nếu chất bị ứ đọng có độc tính cao, ví dụ tương tác giữa probenecid và methotrexat gây tăng kéo dài nồng độ methotrexat, làm tăng độc tính trên hệ tạo máu. Vì bài tiết qua ống thận là con đường thải trừ chính với nhiều thuốc, do đó tương tác loại này có thể gây tăng nguy cơ tai biến do thuốc gây ra.

Một số điểm cần lưu ý

Một cặp phối hợp thuốc có thể gây tương tác không chỉ ở một giai đoạn mà có thể ở các giai đoạn khác nhau trong vòng đời được động học, hơn nữa có thể đồng thời gặp cả tương tác dược lực học và dược động học.

Tương tác giữa thuốc với thức ăn và đồ uống phần lớn là tương tác xảy ra ở giai đoạn hấp thu. Các thông tin về tương tác loại này là cơ sở để hướng dẫn thời gian uống thuốc so với bữa ăn và các chỉ dẫn về các đồ uống cần tránh khi sử dụng thuốc.

Các tài liệu hướng dẫn sử dụng thuốc chỉ đề cập đến tương tác bất lợi. Các sách tra cứu hoặc phần mềm duyệt tương tác thuốc được chia theo các mức độ nghiêm trọng trên lâm sàng: nguy hiểm (chống chỉ định) → nghiêm trọng (cân nhắc nguy cơ/lợi ích khi phối hợp) → thận trọng hoặc chưa rõ hậu quả; trong đó 2 mức có ý nghĩa lâm sàng là mức nguy hiểm (chống chỉ định) và mức nghiêm trọng. Việc phân độ chỉ có tính tương đối vì hậu quả xảy ra khác nhau rất nhiều giữa các người bệnh do ảnh hưởng của lứa tuổi, cơ địa, bệnh mắc kèm, đặc biệt là chức năng của cơ quan bài xuất thuốc là gan và thận.

Cần lưu ý rằng tương tác thuốc công bố trên các tài liệu chỉ đánh giá từng cặp 2 thuốc, kết quả có thể sẽ khác đi nhiều khi sử dụng đồng thời nhiều thuốc. Do đó các thông tin về tương tác thuốc chỉ có giá trị tham khảo; quyết định cuối cùng phải căn cứ vào diễn biến lâm sàng và kết quả xét nghiệm khi điều trị ở người bệnh cụ thể. Các cảnh báo về tương tác thuốc đặc biệt quan trọng với các thuốc có phạm vi điều trị hẹp và các thuốc cần theo dõi chặt chẽ khi sử dụng (ví dụ thuốc chống đông máu, thuốc chống tăng huyết áp, điều trị đái tháo đường...). Những người bệnh có nguy cơ cao khi gặp tương tác thuốc là các người bệnh cao tuổi, người bệnh có suy giảm chức năng gan và/hoặc thận.

Tương tác thuốc - thuốc chỉ là một trong nhiều yếu tố có thể ảnh hưởng đến đáp ứng của người bệnh với điều trị. Nhiệm vụ chủ yếu của người thầy thuốc là xác định tương tác có xảy ra hay không và mức độ ảnh hưởng của nó. Khi thấy có những tác dụng không mong muốn, phải nghĩ đến khả năng gặp tương tác bất lợi. Đánh giá cần thận toàn bộ tiền sử dùng thuốc của người bệnh là quan trọng vì khả năng tương tác không chỉ xảy ra với các thuốc có trong đơn mà còn có thể xảy ra do người bệnh dùng các thuốc không kê đơn, dùng thuốc do nhiều thầy thuốc chỉ định.

CÁC CHUYÊN LUẬN THUỐC

ABACAVIR

Tên chung quốc tế: Abacavir.

Mã ATC: J05AF06.

Loại thuốc: Thuốc kháng virus.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc nước uống abacavir 20 mg/ml, lọ 240 ml.

Viên nén abacavir 300 mg.

Viên nén kết hợp 2 thuốc: Abacavir 600 mg, lamivudin 300 mg.

Viên nén kết hợp 3 thuốc: Abacavir 300 mg, lamivudin 150 mg và zidovudin 300 mg.

Abacavir thường dùng dưới dạng muối sulfat và succinat, hàm lượng thuốc tính theo abacavir base.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Abacavir là một thuốc thuộc nhóm nucleosid có tác dụng như một chất ức chế enzym phiên mã ngược (NRTI), có tác dụng kháng chọn lọc retrovirus HIV-1 và HIV-2, kể cả các chủng HIV-1 kém nhạy cảm với zidovudin, lamivudin, zalcitabin, didanosin hoặc nevirapine. Khi vào cơ thể, abacavir được phosphoryl hóa bởi adenosin phosphotransferase và chuyển đổi thành carbovir triphosphat, một chất chuyển hóa có hoạt tính nhờ các enzym có trong tế bào. Do vậy, sự chuyển hóa của abacavir xảy ra trong cả các tế bào bị nhiễm virus và tế bào lành. Chất chuyển hóa carbovir triphosphat có cấu trúc tương tự dGTP (deoxyguanosin-5'-triphosphat) nên đã cạnh tranh với dGTP - một cơ chất của enzym phiên mã ngược của virus, và được gắn vào DNA của virus. Do cấu trúc của chất chuyển hóa thiếu nhóm 3'-OH nên không thể tạo liên kết 3',5'-phosphodiester, làm mất khả năng kéo dài chuỗi DNA nên gây gián đoạn sự tăng trưởng của virus.

Abacavir có phổ tác dụng chống virus hạn chế. *In vitro*, chất chuyển hóa có hoạt tính 5'-triphosphat có tác dụng trên các retrovirus của người và động vật, bao gồm HIV-1, HIV-2 và FIV (*feline immunodeficiency virus*). Thuốc cũng có tác dụng với virus viêm gan B (HBV) và cytomegalovirus (CMV), nhưng không có tác dụng với các virus *Herpes simplex* loại 1 và 2 (gây bệnh mụn rộp), virus *Varicella zoster* (bệnh Zona) và virus cúm A.

In vitro thuốc có tác dụng hiệp đồng với nevirapine và zidovudin, tác dụng cộng khi kết hợp với didanosin, zalcitabin, lamivudin và stavudine.

Nghiên cứu *in vitro* cho thấy abacavir nói chung không gây độc trên một số tế bào nuôi cấy (bạch cầu, tế bào gan), và không ảnh hưởng tới sự sao chép, sinh sản của tế bào.

Đã có thông báo xuất hiện các chủng virus HIV-1 giảm nhạy cảm với abacavir khi tăng nồng độ thuốc trong môi trường nuôi cấy *in vitro*. Bên cạnh đó, một số chủng HIV-1 kháng *in vitro* cũng đã tìm thấy khi điều trị với abacavir. Cho đến nay, cơ chế kháng thuốc chưa được xác định rõ, nhưng đột biến gen của enzym phiên mã ngược của HIV được cho là nguyên nhân chính gây kháng thuốc. Đột biến đơn có thể gây giảm nhạy cảm với abacavir, đột biến gây kháng thuốc ở mức độ cao hơn. Một số chủng đột biến của HIV kháng thuốc abacavir bao gồm K65R, L74V, Y115F, M184 V/I. Tuy nhiên, sự kháng thuốc không tăng nhanh. Đã có thông báo có hiện tượng kháng chéo giữa abacavir với các NRTI khác. Các chủng HIV phân lập được (có đột biến Q151M) kháng cao với nhiều nucleosid cũng giảm nhạy cảm với abacavir. Kháng thuốc tăng nhanh khi dùng riêng abacavir, do vậy phác đồ phối hợp abacavir với các thuốc kháng retrovirus luôn được sử dụng trong điều trị.

Abacavir chỉ có tác dụng ức chế mà không diệt virus HIV nên trong thời gian điều trị, người bệnh vẫn cần phải triệt để áp dụng các biện

pháp an toàn (tinh dục an toàn, không dùng bơm, kim tiêm chung v.v...) để tránh lây nhiễm.

Dược động học:

Thuốc hấp thu nhanh và tốt sau khi uống. Sinh khả dụng ở người lớn sau khi uống đạt khoảng 80%. Thời gian đạt nồng độ thuốc tối đa trung bình khoảng 1,5 giờ (với thuốc viên) và khoảng 1 giờ (với thuốc nước). Thức ăn làm chậm nhưng không ảnh hưởng tới mức độ hấp thu. Trên bệnh nhân nhiễm HIV với liều 300 mg hai lần mỗi ngày, nồng độ thuốc tối đa trong máu ở trạng thái cân bằng đạt khoảng 3 microgam/ml. Nghiên cứu trong khoảng liều 300 - 1 200 mg cho thấy được động học của thuốc không tăng tỷ lệ theo liều dùng. Khi dùng thuốc theo đường tĩnh mạch, thể tích phân bố vào khoảng 0,8 lít/kg, cho thấy thuốc có thể vào các mô. Abacavir qua được nhau thai và qua được hàng rào máu não của bệnh nhân nhiễm HIV đạt nồng độ khoảng 0,13 microgam/ml, bằng khoảng 30% nồng độ thuốc trong huyết tương. Vào cơ thể, thuốc được chuyển hóa ở gan bởi các enzym alcohol-dehydrogenase và glucuronosyl-transferase thành các chất chuyển hóa không có tác dụng trên virus. Các enzym cytochrom P₄₅₀ gây chuyển hóa thuốc không đáng kể. Thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng 50% và không phụ thuộc vào nồng độ. Khoảng 82% liều được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa, phần còn lại được thải trừ theo phân. Nửa đời thải trừ huyết tương khoảng 1,5 giờ, trong dịch não tủy khoảng 2,5 giờ.

Abacavir có dưới hai dạng muối sulfat và succinat, muối sulfat được dùng nhiều hơn cho các thuốc dùng đường uống.

Chỉ định

Điều trị nhiễm HIV ở người lớn, trẻ vị thành niên và trẻ em trên 3 tháng tuổi. Phác đồ điều trị thường phải kết hợp với ít nhất 2 thuốc kháng virus khác.

Phòng bệnh do phoi nhiễm: Trước đây, abacavir đã 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, nhưng nay ít dùng. Hiện nay phác đồ kết hợp abacavir với các thuốc kháng retrovirus khác vẫn còn được một số nơi sử dụng để phòng cho những người có nguy cơ phoi nhiễm với máu, mô, các dịch cơ thể của người đã biết có nhiễm HIV, có nhiều nguy cơ lây truyền virus mà không phải do nghề nghiệp (Việt Nam chưa áp dụng). Các thuốc retrovirus phối hợp có thể là efavirenz, lamivudin/emtricitabine.

Chống chỉ định

Đi ứng với abacavir hoặc với một trong các thành phần của thuốc. Suy gan vừa và nặng.

Phụ nữ mang thai.

Thận trọng

Phải rất thận trọng khi dùng abacavir, nhất là trong 6 tuần đầu, vì nguy cơ phản ứng quá mẫn (4%), đôi khi gây tử vong. Phát hiện phản ứng quá mẫn thường rất khó vì dễ lẫn với một bệnh toàn thân. Phải ngừng ngay abacavir nếu có các triệu chứng quá mẫn và không bao giờ được dùng lại. Người bệnh phải được theo dõi cẩn thận trong 2 tháng đầu điều trị, vì phản ứng quá mẫn có thể xảy ra bất cứ lúc nào. Người bệnh bắt đầu điều trị lại sau khi ngừng thuốc cũng có nguy cơ, kể cả trước đó không có triệu chứng quá mẫn. Do đó, cần khuyên người bệnh phải uống thuốc đều, không được ngắt quãng.

Không được dùng abacavir cho người bị bệnh gan nặng và phải rất thận trọng đối với người có nhiều nguy cơ mắc bệnh gan (phụ nữ béo phì, gan to, viêm gan mạn tính B, C và điều trị kết hợp thuốc kháng virus). Phải ngừng thuốc ngay nếu chức năng gan thay đổi

theo hướng xâu đi nhanh hoặc nếu gan to hoặc nhiễm toan chuyển hóa mà không rõ nguyên nhân.

Thận trọng dùng abacavir ở người bị suy thận giai đoạn cuối.

An toàn và hiệu quả của abacavir dạng viên nén và dung dịch chưa được xác định trên trẻ sơ sinh và trẻ dưới 3 tháng. Không nên dùng các dạng phối hợp 2 thuốc (abacavir và lamivudin) cho trẻ dưới 18 tuổi, hoặc phối hợp 3 thuốc (abacavir, lamivudin và zidovudin) cho trẻ cân nặng dưới 40 kg vì không thể điều chỉnh được liều cho từng trường hợp.

Thời kỳ mang thai

Không dùng cho phụ nữ mang thai. Trên chuột thí nghiệm, thuốc qua nhau thai và gây độc cho phôi và thai.

Thời kỳ cho con bú

Không dùng cho phụ nữ đang cho con bú. Thuốc và các chất chuyển hóa của thuốc có bài tiết qua sữa động vật thí nghiệm và rất có thể cũng có trong sữa mẹ. Người bệnh dùng abacavir không được cho con bú. Nói chung, phụ nữ nhiễm HIV không nên cho con bú vì có thể truyền HIV sang con qua sữa.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR thường gặp nhất là mẩn cảm (tới 9%), nặng và có thể gây tử vong. Phản ứng quá mẫn hay xảy ra nhất trong 6 tuần đầu điều trị hoặc khi điều trị gián đoạn và có thể biểu hiện ở nhiều cơ quan. Các triệu chứng quá mẫn bao gồm triệu chứng ở da (nổi sần, phồng, mày đay); tiêu hóa (buồn nôn, nôn, ỉ chảy, đau bụng, loét miệng); hô hấp (khó thở, ho, đau họng, thâm nhiễm phổi trên X quang), toàn thân (sốt, ngù lịm, khó chịu, phù, sung hạch, hạ huyết áp, viêm kết mạc, phản vệ); thần kinh (nhức đầu, giảm cảm giác); huyết học (giảm bạch cầu); gan - tụy (rối loạn chức năng gan, viêm gan, suy gan); cơ - xương (đau cơ, tiêu cơ, đau khớp, tăng creatin phosphokinase); tiết niệu (tăng creatinin, suy thận). Các triệu chứng hay gặp ở trẻ em là nổi mẩn da, rối loạn tiêu hóa. Các triệu chứng mẫn cảm rất dễ bị chẩn đoán nhầm với các bệnh khác như cúm, bệnh đường hô hấp hoặc tiêu hóa, triệu chứng sẽ mất đi nếu ngừng abacavir nhưng nặng lên nhiều nếu tiếp tục dùng thuốc. Chẩn đoán dựa vào có nổi mẩn hoặc có hai trong số các triệu chứng sau: sốt, rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, nôn, đau bụng, ỉ chảy), mệt mỏi, khó chịu, chán ăn, triệu chứng hô hấp (viêm họng, ho, thở nồng, khó thở).

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Nôn, buồn nôn.

Toàn thân: Nhức đầu, chán ăn, mệt mỏi, rối loạn giấc ngủ hoặc ngủ ít.

Ngoài da: Phát ban, mề đay.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Sốt, đau khớp, phù.

Máu: Sung hạch, giảm bạch cầu lympho, tăng triglycerid trong máu.

Khác: Viêm kết mạc, rối loạn phân bố mỡ (giảm mỡ ở tay, chân, mặt; tăng mỡ ở cổ, ngực, thân).

Tiêu hóa: Chán ăn, loét miệng, đau bụng, viêm tụy.

Hô hấp: Khó thở, đau họng, ho.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp.

Thần kinh: Dị cảm.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Viêm tụy.

Nhiễm acid lactic huyết có thể nguy hiểm đến tính mạng, thường xảy ra ở người bị gan rất to, gan xơ hóa mỡ đã thấy thông báo với bệnh nhân dùng các thuốc nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược. Các dấu hiệu sớm bao gồm rối loạn tiêu hóa thông thường (buồn nôn, nôn, đau bụng), cảm giác mệt xiu, ăn không ngon, sụt cân, các dấu hiệu hô hấp (thở nhanh và/hoặc thở sâu), hoặc dấu hiệu thần kinh, kể cả liệt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Quá mẫn với thuốc: Do phản ứng quá mẫn có thể xảy ra bất kỳ lúc nào, cần theo dõi và thăm khám 2 tuần một lần trong 2 tháng đầu. Ngừng thuốc ngay nếu có triệu chứng quá mẫn hoặc nghi ngờ có quá mẫn và *không được dùng lại* nếu đã phải ngừng thuốc do quá mẫn (vì lần sau phản ứng quá mẫn sẽ nặng hơn). Cần chú ý đến triệu chứng hay gặp là da nổi mẩn. Nếu bắt buộc phải dùng lại abacavir sau khi ngừng thuốc mà chắc chắn không phải do quá mẫn thì người bệnh phải được điều trị và theo dõi tại bệnh viện có đủ phương tiện cấp cứu hồi sức. Phải thận trọng khi dùng đồng thời các thuốc độc với da. Hướng dẫn bệnh nhân uống thuốc đều, nhận biết các triệu chứng quá mẫn và thông báo cho thầy thuốc ngay khi bắt đầu dùng lại thuốc hoặc khi có triệu chứng.

Bị nhiễm acid lactic huyết: Tạm ngừng hoặc ngừng hẳn dùng abacavir nếu thấy men gan tăng nhanh, gan to, toan huyết không rõ nguyên nhân. Chú ý đến các triệu chứng tiêu hóa thường như không quan trọng (nôn, buồn nôn, đau bụng, các triệu chứng hô hấp và thần kinh) chức năng gan bị giảm, gan bị nhiễm mỡ, gan to dần hoặc bị nhiễm acid lactic.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc được dùng dưới dạng uống. Uống thuốc với nhiều nước và không phụ thuộc vào bữa ăn.

Nếu uống dạng thuốc nước, phải dùng dụng cụ đóng bán theo thuốc để bảo đảm liều chính xác, không dùng thìa ăn thông thường. Cần uống thuốc đúng giờ. Nếu quên thì phải uống ngay khi nhớ. Nếu nhớ ra vào lúc sắp đến giờ uống liều thuốc tiếp theo thì bỏ qua liều thuốc bị quên và uống liều tiếp vào giờ đã định. Không tự ý uống gấp đôi liều nếu không có chỉ định của bác sĩ.

Người lớn thường dùng dạng thuốc viên, trẻ em nên dùng dạng thuốc nước uống.

Không dùng các dạng hỗn hợp 2 hoặc 3 thuốc cho trẻ em, người có thể trọng < 40 kg, người suy giảm chức năng thận ($\text{Cl}_{\text{cr}} < 50 \text{ ml/phút}$), suy giảm chức năng gan hoặc những trường hợp phải điều chỉnh liều. Khi đã dùng dạng hỗn hợp, không được dùng thêm các thuốc khác cùng dược chất có chứa trong chế phẩm hỗn hợp.

Liều dùng:

Liều lượng được tính theo abacavir base.

Người lớn: Điều trị nhiễm HIV: Liều thường dùng là 600 mg, dùng một lần mỗi ngày, hoặc 300 mg/lần, hai lần mỗi ngày.

Dạng kết hợp 2 thuốc: 1 viên mỗi ngày (abacavir 600 mg và lamivudin 300 mg).

Dạng kết hợp 3 thuốc: 1 viên/lần (abacavir 300 mg, lamivudin 150 mg và zidovudin 300mg), 2 lần mỗi ngày.

Dự phòng sau khi phơi nhiễm (không phải do nghề nghiệp): 600 mg abacavir một lần mỗi ngày, hoặc 300 mg abacavir/lần, hai lần mỗi ngày, kết hợp với ít nhất 2 thuốc kháng retrovirus khác.

Trẻ em (điều trị nhiễm HIV): Trẻ trên 3 tháng tuổi đến 12 tuổi là 8 mg/kg/lần, 2 lần mỗi ngày cách nhau 12 giờ, tối đa là 600 mg/ngày.

Với trẻ cân nặng ≥ 14 kg - 21 kg: Có thể dùng dạng viên nén, mỗi lần uống 150 mg (nửa viên 300 mg), 2 lần mỗi ngày.

Với trẻ cân nặng > 21 kg - dưới 30 kg: Uống 150 mg (nửa viên 300 mg) vào buổi sáng và 300 mg (1 viên) vào buổi tối.

Với trẻ cân nặng ≥ 30 kg: Uống 300 mg/lần, 2 lần mỗi ngày.

Trẻ > 16 tuổi có thể dùng liều như người lớn.

Bệnh nhân suy thận: Không cần phải điều chỉnh liều cho trường hợp suy thận nhẹ. Không nên dùng cho các trường hợp suy thận giai đoạn cuối, $\text{Cl}_{\text{cr}} < 50 \text{ ml/phút}$.

Tương tác thuốc

Với các thuốc bị chuyển hóa bởi hệ men gan: Do các enzym cytochrom P₄₅₀ gây chuyển hóa abacavir không đáng kể, nên ít có tương tác với các thuốc chuyển hóa bởi hệ men này.

Với alcohol (rượu): Không có tương tác lâm sàng giữa rượu và abacavir, nhưng rượu làm chậm吸收 abacavir và do đó làm tăng nồng độ thuốc trong máu. Không thấy có phản ứng kiểu disulfiram.

Với các thuốc kháng virus: Tác dụng kháng virus HIV-1 *in vitro*, abacavir có tác dụng cộng hoặc hiệp đồng với các thuốc ức chế integrase và protease của HIV (như raltegravir, amprenavir, nelfinavir, tipranavir); Tác dụng cộng hoặc hiệp đồng với các thuốc ức chế phiên mã ngược không thuộc nhóm nucleosid (efavirenz, nevirapine) cũng như với các thuốc ức chế phiên mã ngược nucleosid và nucleotid (didanosin, emtricitabin, lamivudin, stavudin, tenofovir và zidovudin).

Với methadon: Khi dùng đồng thời, abacavir làm tăng tốc độ thanh thải của methadon nhưng được động học của abacavir không bị ảnh hưởng. Theo dõi bệnh nhân, có thể điều chỉnh liều methadon ở một số bệnh nhân nếu cần.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng, không quá 30 °C, tránh ẩm.

Lọ đã mở không được để quá 2 tháng.

Có thể bảo quản thuốc nước trong tủ lạnh nhưng không được làm đóng băng.

Quá liều và xử trí

Chưa có thông báo về triệu chứng ngộ độc do quá liều. Không có thuốc giải độc đặc hiệu, nên điều trị chủ yếu theo triệu chứng, nếu có. Chưa biết thuốc có thể thải loại bằng thải tách màng bụng hay lọc máu không.

Thông tin quy chế

Abacavir có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh được quỹ bảo hiểm y tế thanh toán, ban hành năm 2015.

Tên thương mại

Ziagen.

ACARBOSE

Tên chung quốc tế: Acarbose.

Mã ATC: A10BF01.

Loại thuốc: Thuốc hạ glucose máu - chống đái tháo đường (ức chế alpha-glucosidase).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên 25 mg, 50 mg, 100 mg.

Được lý và cơ chế tác dụng

Acarbose là một tetrasaccharid có tác dụng làm hạ glucose máu. Acarbose ức chế có tính chất cạnh tranh và hồi phục với các enzym alpha-amylase ở tụy và enzym alpha-glucosidase ở tế bào bìa của ruột đặc biệt là sucrase, làm chậm tiêu hóa và hấp thu carbohydrate. Kết quả là glucose máu tăng chậm hơn sau khi ăn, giảm nguy cơ tăng glucose máu sau ăn, và nồng độ glucose máu ban ngày dao động ít hơn. Khi dùng acarbose duy nhất để điều trị đái tháo đường typ 2 cùng chế độ ăn, acarbose làm giảm nồng độ trung bình của hemoglobin glycosylat (vào khoảng 0,6 đến 1%). Giảm hemoglobin glycosylat tương quan với giảm nguy cơ biến chứng

vi mạch ở người đái tháo đường. Acarbose không ức chế lactase và không gây mất dung nạp lactose.

Trái với các thuốc hạ glucose máu nhóm sulfonylurê, acarbose không làm tăng tiết insulin. Acarbose cũng không gây giảm glucose máu lúc đói khi dùng đơn trị liệu ở người. Vì cơ chế tác dụng của acarbose và của thuốc hạ glucose máu thuộc nhóm sulfonylurê, nhóm biguanid khác nhau, chúng có tác dụng cộng hợp khi dùng phối hợp. Tuy nhiên, vì acarbose chủ yếu làm chậm hơn là ngăn cản hấp thu glucose, thuốc không làm mất nhiều calo trong lâm sàng và không gây sụt cân ở cả người bình thường và người đái tháo đường. Acarbose có thể thêm vào để giúp cải thiện kiểm soát glucose máu ở người bệnh điều trị ít kết quả bằng các liệu pháp thông thường.

Được động học

Hấp thu: Sau khi uống, phần lớn acarbose lưu lại trong óc tiêu hóa để được các enzym tiêu hóa và chủ yếu vi khuẩn chí ở ruột chuyển hóa để acarbose phát huy tác dụng được lý. Dưới 2% liều uống được hấp thu dưới dạng thuốc có hoạt tính; trong khi đó, khoảng 35% liều uống được hấp thu chậm dưới dạng chất chuyển hóa được tạo thành trong đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh của acarbose trong huyết tương: Khoảng 1 giờ. Nồng độ đỉnh các chất chuyển hóa trong huyết tương: Từ 14 - 24 giờ sau khi uống.

Chuyển hóa: Acarbose được chuyển hóa hoàn toàn ở đường tiêu hóa, chủ yếu do vi khuẩn chí đường ruột và một lượng ít hơn do enzym tiêu hóa. Ít nhất 13 chất chuyển hóa đã được xác định.

Đào thải: Nửa đời thải trừ acarbose hoạt tính trong huyết tương khoảng 2 giờ, như vậy, không có hiện tượng tích lũy thuốc khi uống 3 lần mỗi ngày. Khoảng 51% liều uống đào thải qua phân dưới dạng acarbose không hấp thu, trong vòng 96 giờ. Khoảng 34% liều uống đào thải qua thận dưới dạng các chất chuyển hóa hấp thu. Dưới 2% liều uống đào thải qua nước tiểu dưới dạng acarbose và chất chuyển hóa hoạt động.

Chỉ định

Đơn trị liệu: Như một thuốc phụ trợ chế độ ăn và tập luyện để điều trị đái tháo đường typ 2 (không phụ thuộc insulin) ở người tăng glucose máu (đặc biệt tăng glucose máu sau khi ăn) không kiểm soát được chỉ bằng chế độ ăn và tập luyện.

Thuốc có thể phối hợp với các nhóm thuốc khác (sulfonylurê hoặc biguanid hoặc insulin) với chế độ ăn và tập luyện để đạt được mục tiêu điều trị đái tháo đường typ 2.

Chống chỉ định

Quá mẫn với acarbose.

Viêm nhiễm đường ruột, đặc biệt kết hợp với loét. Do thuốc có khả năng tạo hơi trong ruột, không nên dùng cho những người dễ bị bệnh lý do tăng áp lực ổ bụng (thoát vị).

Những trường hợp suy gan, tăng enzym gan. Người mang thai hoặc đang cho con bú; người đái tháo đường typ 2 dưới 18 tuổi.

Hạ đường huyết.

Đái tháo đường nhiễm toan thể ceton.

Thận trọng

Vì có những trường hợp tăng enzym gan nên cần theo dõi transaminase gan trong quá trình điều trị bằng acarbose.

Có thể xảy ra hạ glucose máu khi dùng acarbose đồng thời với một thuốc chống đái tháo đường sulfonylurê và/hoặc insulin. Khi điều trị hạ glucose máu, phải dùng glucose uống (dextrose) mà không dùng sucrose (đường trắng) vì hấp thu glucose không bị ức chế bởi acarbose.

Acarbose không có tác dụng khi dùng đơn độc ở những người bệnh đái tháo đường có biến chứng nhiễm toan, tăng ceton hoặc hôn mê; hoặc khi bị một stress (như sốt cao, chấn thương, phẫu thuật...), ở những trường hợp này, phải dùng insulin.

Thời kỳ mang thai

Chưa xác định được độ an toàn ở người mang thai. Nên dùng insulin trong thời kỳ mang thai để duy trì glucose máu càng gần bình thường càng tốt.

Thời kỳ cho con bú

Acarbose nên tránh dùng trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Đa số các tác dụng không mong muốn là về tiêu hóa như ỉa chảy, đau bụng, đầy hơi, tăng enzym gan, viêm gan. Đã có báo cáo về tác dụng phụ gây phù, ban đỏ, vàng da, ngứa, mày đay.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Đầy bụng, phân nát, ỉa chảy, buồn nôn, bụng trương và đau.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Gan: Test chức năng gan bất thường. Da: Ngứa, ngoại ban.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Gan: Vàng da, viêm gan

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tác dụng không mong muốn về tiêu hóa có thể giảm khi vẫn tiếp tục điều trị và chỉ cần giảm lượng đường ăn (đường mía). Để giảm thiểu các tác dụng phụ về tiêu hóa, nên bắt đầu điều trị bằng liều thấp nhất và tăng dần cho tới khi đạt được kết quả mong muốn.

Không dùng các thuốc kháng acid để điều trị các tác dụng phụ về tiêu hóa, do thuốc có thể ít có hiệu quả điều trị.

Tồn thương gan, kèm vàng da, tăng aminotransferase huyết thanh thường hết sau khi ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Uống acarbose vào đầu bữa ăn để giảm nồng độ glucose máu sau ăn. Liều phải do thầy thuốc điều chỉnh cho phù hợp từng trường hợp, vì hiệu quả và dung nạp thay đổi tùy từng người bệnh. Viên thuốc phải nhai cùng với miếng ăn đầu tiên hoặc nuốt cả viên cùng với ít nước ngay trước khi ăn. Mục tiêu điều trị là giảm glucose máu sau khi ăn và hemoglobin glycosylat về mức bình thường hoặc gần bình thường. Trong quá trình điều trị ban đầu và điều chỉnh liều phải định lượng glucose một giờ sau khi ăn để xác định sự đáp ứng điều trị và liều tối thiểu có tác dụng của acarbose. Sau đó, theo dõi hemoglobin glycosylat khoảng 3 tháng một lần (thời gian sống của hồng cầu) để đánh giá kiểm soát glucose máu dài hạn.

Liều lượng:

Liều ban đầu thường dùng cho người lớn: 25 mg/lần, 3 lần/ngày cùng với miếng ăn đầu tiên của mỗi bữa chính. Nhưng để giảm bớt các triệu chứng về tiêu hóa, có thể bắt đầu 25 mg uống một lần mỗi ngày, rồi tăng dần liều cho tới 25 mg/lần, uống 3 lần/ngày, nếu dung nạp được.

Liều duy trì: Khi đã đạt được liều 25 mg/lần, ngày uống 3 lần, thì cứ cách 4 - 8 tuần lại điều chỉnh liều, dựa theo nồng độ glucose huyết 1 giờ sau bữa ăn và khả năng dung nạp thuốc. Liều lượng có thể tăng từ 25 mg/lần, ngày uống 3 lần cho tới 50 mg/lần, ngày uống 3 lần. Liều duy trì thường dao động từ 50 - 100 mg/lần, ngày uống 3 lần.

Liều tối đa: Nếu cân nặng người bệnh là 60 kg hoặc nhẹ hơn: 50 mg/lần, ngày uống 3 lần. Nếu người bệnh có cân nặng trên 60 kg: 100 mg/lần, ngày uống 3 lần. Có người đã dùng tới liều 200 mg/lần, ngày uống 3 lần.

Vì người có cân nặng thấp có nguy cơ bị tăng transaminase huyết thanh, nên chỉ những người bệnh trên 60 kg mới nên dùng liều cao trên 50 mg/lần, ngày uống 3 lần.

Khi glucose huyết sau ăn hoặc hemoglobin glycosylat không giảm thêm nữa, khi đã dùng liều 200 mg/lần, ngày uống 3 lần, nên tính

đến giám liều. Phải duy trì liều có hiệu quả và dung nạp được. Điều chỉnh liều trong suy thận:

$\text{Cl}_{\text{cr}} < 25 \text{ ml/phút}$: Nồng độ đỉnh trong huyết tương cao hơn gấp 5 lần, và AUC rộng gấp 6 lần so với người có chức năng thận bình thường.

Creatinin huyết thanh $> 2 \text{ mg/dl}$: Không nên dùng acarbose.

Tương tác thuốc

Trong khi điều trị bằng acarbose, thức ăn chứa đường saccharose (đường trắng) thường gây khó chịu ở bụng hoặc có khi ỉa chảy, vì hydrat carbon tăng lên men ở đại tràng.

Acarbose có thể cản trở hấp thu hoặc chuyển hóa sắt.

Vì cơ chế tác dụng của acarbose và của các thuốc chống đái tháo đường nhóm sulfonylurê hoặc biguanid khác nhau, nên tác dụng của chúng đối với kiểm soát glucose máu có tính chất cộng khi dùng phối hợp.

Cần tránh dùng đồng thời với các thuốc kháng acid, cholestyramin, các chất hấp phụ ở ruột và các enzym tiêu hóa, vì có thể làm giảm tác dụng của acarbose.

Neomycin làm tăng tác dụng giảm glucose huyết của acarbose.

Acarbose làm giảm tác dụng của digoxin do ức chế hấp thu digoxin.

Quá liều và xử trí

Không giống như sulfonylurê hoặc insulin, quá liều acarbose không gây hạ glucose huyết. Quá liều acarbose có thể gây tăng trưởng bụng, ỉa chảy, đau bụng, nhưng các triệu chứng thường hết nhanh chóng. Trong trường hợp quá liều, không nên cho người bệnh dùng đồ uống hoặc thức ăn chứa nhiều hydrat carbon (polysaccharid, oligosaccharid, và disaccharid) trong 4 - 6 giờ.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc dưới 25°C , tránh ẩm mốc.

Thông tin qui chế

Acarbose 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

Abrose; Acarfar; Arcalab; Aucabos; Diabeat; Dorobay; Eusystine; Glucarbose; Glucobay; Glumeca; Hi-Glucose 50; Medbose; Robsel; SaVi Acarbose 25.

ACEBUTOLOL

Tên chung quốc tế: Acebutolol.

Mã ATC: C07AB04.

Loại thuốc: Chẹn beta giao cảm (chẹn beta-adrenergic).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén, viên nang: 100 mg, 200 mg, 400 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Acebutolol là thuốc chẹn chọn lọc thụ thể β_1 adrenergic và có tác dụng được lý tương tự các thuốc chẹn beta giao cảm khác. Ở liều thấp, acebutolol có tác dụng ức chế chọn lọc do cơ chế cạnh tranh với các chất dẫn truyền thần kinh giao cảm trên thụ thể β_1 ở tim, trong khi có rất ít tác dụng trên thụ thể β_2 ở phế quản và cơ trơn mạch máu. Ở liều cao (trên 800 mg/ngày), thuốc mất tác dụng chọn lọc và ức chế cạnh tranh cả trên thụ thể β_1 và β_2 . Bên cạnh đó, acebutolol còn thể hiện hoạt tính giao cảm nội tại yếu (hoạt tính chủ vận một phần trên thụ thể beta). Thuốc cũng có tác dụng ổn định màng tế bào trên tim, tương tự như quinidin, nhưng

chi xuất hiện khi dùng liều cao và thường không rõ ràng ở liều thường dùng trong lâm sàng.

Tác dụng dược lý của thuốc là do tác dụng của cả acebutolol chưa chuyển hóa và chất chuyển hóa chính (diacetolol). Diacetolol có hoạt tính mạnh tương đương acebutolol, và có hoạt tính chọn lọc beta₁, cao hơn so với acebutolol trên động vật thí nghiệm. Diacetolol cũng có hoạt tính giao cảm nội tại yếu, nhưng không có tác dụng ổn định màng tế bào.

Do cơ chế tác dụng trên, acebutolol và chất chuyển hóa diacetolol làm giảm tần số tim, đặc biệt tim đập nhanh do gắng sức, và làm giảm co bóp cơ tim; cả hai tác dụng này bị đảo lộn một phần do thuốc có hoạt tính giao cảm nội tại (Intrinsic Sympathomimetic Activity, viết tắt là ISA), nên tần số tim lúc nghỉ giảm do thuốc thường ít hơn (khoảng 3 nhát đập/phút) so với các thuốc chẹn beta khác không có ISA. Cung lượng tim lúc nghỉ cũng như khi gắng sức bị giảm hoặc không thay đổi trong khi điều trị acebutolol. Giảm co bóp cơ tim và tần số tim do acebutolol dẫn đến giảm tiêu thụ oxy của cơ tim, điều này giải thích tính hiệu quả của acebutolol trong cơn đau thắt ngực ổn định mạn tính. Acebutolol làm giảm huyết áp tâm thu và tâm trương lúc nghỉ và khi gắng sức. Chưa xác định chính xác được cơ chế tác dụng giảm huyết áp của acebutolol. Thuốc làm giảm huyết áp ở người tăng huyết áp có renin thấp và cả ở người tăng huyết áp có renin bình thường hoặc cao.

Acebutolol còn có tác dụng chống loạn nhịp tim, thuộc loại thuốc chống loạn nhịp nhóm II. Tác dụng chống loạn nhịp và điện sinh của acebutolol qua trung gian chủ yếu do hoạt tính chẹn beta của thuốc. Acebutolol làm chậm dẫn truyền trong nút nhĩ thất và làm tăng tính trễ của nút nhĩ thất, mà không tác động nhiều đến thời gian hồi phục nút xoang, thời kỳ tro hưu hiệu của nhĩ hoặc thất, hoặc thời gian dẫn truyền HV (dẫn truyền thất).

Dược động học

Acebutolol được hấp thu tốt ở đường tiêu hóa, nhưng phần lớn bị chuyển hóa lần đầu ở gan. Mặc dù vậy sinh khả dụng đường uống của acebutolol được ghi nhận khoảng 40%. Chất chuyển hóa chính qua gan của acebutolol là diacetolol.

Sau khi uống, nồng độ đỉnh của acebutolol và diacetolol tương ứng đạt được sau 2 và 4 giờ. Thức ăn không ảnh hưởng đáng kể đến hấp thu thuốc. Ở người bình thường hoặc tăng huyết áp, acebutolol bắt đầu tác dụng trong vòng 1 - 1,5 giờ đối với tần số tim lúc nghỉ, do phân xạ hoặc do gắng sức và huyết áp tâm thu, tác dụng tối đa sau 2 - 8 giờ và có thể kéo dài tới 24 giờ hoặc lâu hơn. Sau khi uống một liều đơn 300 mg ở người bị ngoại tâm thu thất, acebutolol làm hết ngoại tâm thu thất trong khoảng 1 giờ, tối đa lúc 4 - 6 giờ và có thể kéo dài tới 10 giờ.

Acebutolol và diacetolol phân bố rộng trong cơ thể, nhưng cả hai chất ít tan trong lipid và ít vào được thần kinh trung ương. Cả hai chất qua được nhau thai và phân bố trong sữa mẹ với nồng độ còn cao hơn cả nồng độ trong huyết tương mẹ. Acebutolol liên kết protein huyết tương với tỷ lệ 26%, và khoảng 50% liên kết với hồng cầu.

Nửa đời thải trừ huyết tương của acebutolol là 3 đến 4 giờ và của diacetolol là 8 đến 13 giờ. Nửa đời thải trừ của cả hai chất sẽ dài hơn khi sử dụng thuốc cho người cao tuổi. Trên bệnh nhân suy thận nặng, nửa đời của diacetolol có thể kéo dài đến 32 giờ. Acebutolol và diacetolol thải trừ qua nước tiểu và qua mật, và có thể trải qua chu trình ruột gan. Acebutolol có thể bị thải trừ trực tiếp từ thành ruột non và trên 50% liều uống có thể tìm lại trong phân.

Acebutolol và diacetolol có thể loại bỏ khỏi cơ thể bằng thẩm tách máu.

Chỉ định

Tăng huyết áp: Dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp nhóm khác. Acebutolol là một trong một số các thuốc

chống tăng huyết áp được ra dùng để điều trị ban đầu tăng huyết áp ở người suy tim, sau nhồi máu cơ tim, bệnh mạch vành có nguy cơ cao và/hoặc đái tháo đường, suy thận mạn.

Loạn nhịp thất: Điều trị và dự phòng tái phát các ngoại tâm thu thất bao gồm các loại ngoại tâm thu đơn dạng và đa dạng, và/hoặc ngoại tâm thu ghép và các phức hợp R-trên-T. Ở người bị loạn nhịp tim tiên phát hoặc thứ phát sau các bệnh tim như bệnh động mạch vành, nhồi máu cơ tim, bệnh van tim.

Loạn nhịp trên thất: Cũng đã được chỉ định, nhưng chưa được đánh giá đầy đủ.

Đau thắt ngực mạn tính ổn định: Cũng đã được chỉ định và có thể làm giảm tần suất cơn đau thắt ngực, giảm liều dùng nitroglycerin và tăng dung nạp gắng sức. Chỉ định này chưa được chấp nhận ở một số nước (Mỹ).

Chống chỉ định

Sốc tim, suy tim chưa kiểm soát được, nhịp tim chậm (dưới 45 - 50 nhịp/phút), huyết áp thấp, hội chứng suy nút xoang, блок nhĩ thất độ 2 - 3, toan chuyển hóa, rối loạn tuần hoàn ngoại vi nặng, u tuy thượng thận chưa điều trị.

Mẫn cảm với acebutolol hoặc với các thuốc chẹn beta.

Thận trọng

Đau thắt ngực kiểu Prinzmetal: Dùng rất thận trọng

Suy thận: Không có chống chỉ định dùng acebutolol trên bệnh nhân suy thận do thuốc vừa thải trừ qua thận vừa thải trừ qua đường tiêu hóa. Cần thận trọng khi sử dụng liều cao trên bệnh nhân suy thận nặng để tránh tích lũy thuốc (xem thêm phần liều lượng cho bệnh nhân suy thận).

Suy gan: Acebutolol cũng cần được dùng thận trọng trên bệnh nhân suy gan.

Bệnh lý co thắt phế quản: Nói chung không nên sử dụng các thuốc chẹn beta giao cảm cho người có bệnh lý co thắt phế quản. Tuy nhiên do acebutolol là thuốc chẹn chọn lọc beta₁, nên có thể sử dụng liều thấp trong trường hợp bệnh nhân không đáp ứng hoặc không dung nạp với các trị liệu thay thế. Lưu ý do tác dụng chẹn chọn lọc beta₁ không hoàn toàn và phụ thuộc liều, nếu bắt buộc phải sử dụng acebutolol trên bệnh nhân có bệnh lý co thắt phế quản, cần bắt đầu với liều thấp, chia nhỏ liều và chuẩn bị sẵn các thuốc giãn phế quản để xử trí khi cần thiết.

Suy tim: Các thuốc chẹn beta giao cảm có thể làm nặng thêm suy tim, vì vậy không dùng acebutolol nếu suy tim chưa kiểm soát được (xem chống chỉ định), nhưng có thể dùng cho các trường hợp suy tim đã kiểm soát được bằng các thuốc digitalis và/hoặc lợi tiểu. Lưu ý là cả digitalis và chẹn beta đều làm giảm dẫn truyền nhĩ thất. Nếu suy tim không cải thiện, cần dừng acebutolol.

Ngừng thuốc: Khi ngừng thuốc, phải giảm liều từ từ trong vòng 2 tuần. Dừng thuốc đột ngột có thể làm tăng nặng bệnh, điều này đặc biệt quan trọng đối với bệnh nhân có bệnh động mạch vành hoặc suy tim.

Bệnh mạch ngoại vi: Các thuốc chẹn beta làm giảm cung lượng tim, thúc đẩy hoặc làm nặng thêm triệu chứng của bệnh động mạch ngoại vi. Không dùng trong bệnh động mạch ngoại vi nặng (xem chống chỉ định), cần phải chú ý với các bệnh nhân này và theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu tiền triển tác nghẽn động mạch trên bệnh nhân.

Vảy nến: Cần cân nhắc kỹ lưỡng trước khi quyết định dùng thuốc chẹn beta cho bệnh nhân vảy nến.

Dùng các thuốc gây mê và phẫu thuật lớn: Phải dùng thận trọng acebutolol cho người phải phẫu thuật lớn cần phải gây mê. Cần thiết phải ngừng liều pháp chẹn beta trước khi đại phẫu thuật còn tranh cãi. Khi đã quyết định ngừng chẹn beta trước khi phẫu thuật,

phải ngừng thuốc ít nhất 24 giờ. Nếu tiếp tục dùng thuốc chẹn beta, giảm nguy cơ loạn nhịp nhưng tăng nguy cơ tụt huyết áp và khó duy trì hoặc khởi động lại tim đập trong khi phẫu thuật ở người đã dùng thuốc chẹn beta. Tác dụng của acebutolol có thể đảo ngược bằng cách cho dùng các thuốc chủ vận beta (như dobutamin, isoproterenol). Nếu người bệnh tiếp tục dùng acebutolol trước khi phẫu thuật, phải đặc biệt chú ý khi dùng các thuốc gây mê ức chế cơ tim (như cyclopropan, ether, triclorethylen) và phải giảm liều thấp nhất có thể acebutolol. Có thể bảo vệ người bệnh chống lại các phản ứng đối giao cảm bằng cách tiêm tĩnh mạch atropin.

Đái tháo đường: Các thuốc chẹn beta có khả năng làm tăng insulin gây hạ đường huyết và che lấp các dấu hiệu của hạ đường huyết như nhịp tim nhanh, tuy nhiên thường không ảnh hưởng đến các dấu hiệu khác như chóng mặt hay đổ mồ hôi. Bệnh nhân đái tháo đường cần được cảnh báo về khả năng che lấp các dấu hiệu của hạ đường huyết.

Nhiễm độc giáp: Các thuốc chẹn beta có thể che lấp các dấu hiệu lâm sàng của nhiễm độc giáp (dấu hiệu nhịp tim nhanh). Ngừng đột ngột các thuốc chẹn beta có thể thúc đẩy con bão giáp trạng, vì vậy với những bệnh nhân nghi ngờ có nhiễm độc giáp nếu cần dùng acebutolol cần phải được theo dõi chặt chẽ.

Cần dùng thận trọng thuốc chẹn beta cho những người có tiền sử phản ứng phản vệ với các loại dị ứng nguyên vì thuốc chẹn beta có thể làm tăng tính mẫn cảm với dị ứng nguyên và làm phản ứng phản vệ nặng thêm, có thể không đáp ứng với liều thông thường epinephrin dùng để điều trị phản ứng phản vệ.

Thời kỳ mang thai

Không nên dùng acebutolol trong 3 tháng đầu thai kỳ trừ khi thật cần thiết và phải sử dụng với liều thấp nhất có thể.

Sử dụng acebutolol trong giai đoạn cuối của thai kỳ có thể dẫn đến hiện tượng trẻ sinh ra nhẹ cân, hạ đường huyết, nhịp chậm, hạ huyết áp và các biến chứng tim hoặc phổi.

Do chưa có các nghiên cứu có kiểm soát đầy đủ về việc sử dụng acebutolol trên phụ nữ mang thai, chỉ dùng thuốc khi đã cân nhắc kỹ giữa lợi ích chữa bệnh và nguy cơ đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Acebutolol và diacetolol bài tiết ra sữa với tỷ lệ nồng độ trong sữa/nồng độ trong huyết tương tương ứng là 7,1 và 12,2. Không khuyến cáo sử dụng acebutolol cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR thường gặp và các ADR nghiêm trọng của acebutolol chủ yếu liên quan đến hoạt tính chẹn beta giao cảm. ADR thường được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng là mệt mỏi và rối loạn tiêu hóa, ADR nghiêm trọng bao gồm suy tim, блок nhĩ thất và co thắt phế quản.

Dưới đây liệt kê các ADR được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng, sắp xếp theo hệ cơ quan và theo tần suất gặp, ADR có đánh dấu * là không được báo cáo tần suất chính xác.

Đồng thời dưới đây cũng liệt kê các ADR được tổng hợp từ các báo cáo tự nguyện trong giai đoạn sau khi thuốc ra thị trường - trong những trường hợp này, tần suất gặp không ước đoán được và sẽ được ghi là "không rõ tần suất".

Rất thường gặp, ADR ≥ 1/10

Hệ miễn dịch: Kháng thể kháng nhân.

Hệ thần kinh: Mệt mỏi.

Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa.

Thường gặp, 1/100 ≤ ADR < 1/10

Tâm thần: Trầm cảm, ác mộng.

Hệ thần kinh: Đau đầu, chóng mặt.

Tiêu hóa: Buồn nôn, tiêu chảy.

Thị giác: Giảm thị lực.

Hô hấp: Khó thở.

Da: Ban da

Ít gặp, 1/1 000 ≤ ADR < 1/100

Hệ miễn dịch: Hội chứng giống Lupus.

Không rõ tần suất

Tâm thần: Rối loạn tâm thần, ảo giác, lú lẫn, mất ham muốn tình dục*, rối loạn giấc ngủ.

Thần kinh: Dị cảm*, các rối loạn hệ thần kinh trung ương.

Thị giác: Khô mắt*.

Tim: Suy tim*, nghẽn nhĩ thất độ 1, tăng nặng nghẽn nhĩ thất, chậm nhịp*.

Mạch: Chứng khập khiễng cách hồi, hội chứng Raynaud, tím tái ngoại vi và lạnh ngoại vi, tụt huyết áp*.

Hô hấp: Viêm phổi, thâm nhiễm phổi, co thắt phế quản.

Tiêu hóa: Nôn*.

Rối loạn chung: Hội chứng dùng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Tăng huyết áp: Liều uống khởi đầu thông thường là 400 mg một lần trong ngày hoặc 200 mg/lần, 2 lần/ngày. Nếu chưa kiểm soát được huyết áp sau 2 tuần điều trị, tăng liều thành 400 mg/lần, 2 lần/ngày có thể đạt tác dụng tối ưu. Trong trường hợp tăng huyết áp nặng, có thể tăng liều đến tối đa 1,2 g/ngày, chia thành nhiều liều nhỏ.

Đau thắt ngực: Liều uống khởi đầu thông thường là 400 mg một lần trong ngày (hoặc 200 mg/lần, 2 lần/ngày). Trong trường hợp nặng, có thể dùng liều 300 mg/lần, 3 lần/ngày. Tổng liều có thể tăng đến 1,2 g/ngày nếu cần thiết. Khi giảm liều phải giảm dần như khi tăng liều.

Loạn nhịp: Liều uống khởi đầu là 200 mg/lần, 2 lần/ngày. Liều có thể được hiệu chỉnh tăng dần theo đáp ứng, lên đến 1,2 g/ngày. Chia liều nhỏ sẽ kiểm soát bệnh tốt hơn dùng đơn liều trong ngày.

Người cao tuổi: Người cao tuổi có sinh khả dụng đường uống cao gấp 2 lần so với người bình thường, vì vậy thường cần liều duy trì thấp hơn. Không dùng liều cao quá 800 mg/ngày ở người cao tuổi. Lưu ý đánh giá chức năng thận, giảm liều nếu có suy thận từ trung bình đến nặng.

Suy thận: Liều acebutolol cần giảm 50% khi mức lọc cầu thận từ 25 - 50 ml/phút và giảm 75% khi mức lọc cầu thận dưới 25 ml/phút. Số lần chia liều không được vượt quá 1 lần/ngày.

Trẻ em: Độ an toàn và hiệu quả của thuốc trên trẻ em chưa được thiết lập.

Tương tác thuốc

Acebutolol có thể có tác dụng cộng hưởng khi dùng phối hợp với các thuốc hủy catecholamin như reserpine gây ra nhịp chậm đáng kể hoặc tụt huyết áp.

Không nên sử dụng acebutolol đồng thời với verapamil hoặc trong vòng vài ngày điều trị verapamil (và ngược lại). Thận trọng đặc biệt khi dùng cùng với bất kỳ thuốc nào trong nhóm chẹn kênh calci, đặc biệt là diltiazem.

Thuốc chống loạn nhịp tim nhóm I (như disopyramid) và amiodaron có thể làm tăng thời gian dẫn truyền nhĩ và gây ra tác dụng úc chế co cơ khi dùng đồng thời với thuốc chẹn beta.

Ở những bệnh nhân đái tháo đường không ổn định và phụ thuộc insulin, có thể cần phải giảm liều các thuốc điều trị đái tháo đường. Tuy nhiên thuốc chẹn beta cũng có thể làm giảm hiệu quả của glibenclamid. Các thuốc chẹn beta làm mờ dấu hiệu của tụt đường huyết (xem thêm phần thận trọng).

Ít có khả năng gặp tương tác thuốc do đầy nhau khỏi vị trí gắn kết với protein huyết tương vì cả acebutolol và diacetolol đều ít liên kết với protein huyết tương.

Nếu thuốc chẹn beta được sử dụng đồng thời với clonidin, không nên dùng clonidin trong vòng một vài ngày sau khi dừng thuốc chẹn beta.

Acebutolol có thể đối kháng tác dụng với các thuốc giống giao cảm và các thuốc giãn phế quản nhóm xanthin.

Phối hợp thuốc chẹn beta với digoxin có thể gây ra chậm nhịp nghiêm trọng.

Tác dụng hạ huyết áp của các thuốc chẹn beta có thể bị giảm khi sử dụng đồng thời với các thuốc chống viêm không steroid.

Phối hợp với thuốc chống trầm cảm 3 vòng, thuốc nhóm barbiturat và phenothiazin cũng như phối hợp với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của thuốc chẹn beta.

Thận trọng khi sử dụng cùng các thuốc gây mê (xem thêm phần Thận trọng).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nơi khô, mát.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Nhịp quá chậm, nghẽn nhĩ thất, блc dǎn truyền trong thất, tụt huyết áp, suy tim tăng nặng, động kinh và có thể co thắt phế quản, hạ đường huyết.

Xử trí: Rửa dạ dày.

Nhịp chậm: Atropin 1 - 3 mg tiêm tĩnh mạch, chia 3 lần. Nếu chưa có đáp ứng cho thêm isoproterenol tĩnh mạch (5 microgam/phút), theo dõi liên tục cho tới khi có đáp ứng. Đặt máy tạo nhịp khi rối loạn nhịp nặng.

Tụt huyết áp dai dẳng: Cần cho các thuốc kích thích giao cảm như epinephrin, dopamin hoặc dobutamin.

Co thắt phế quản: Cần cho các thuốc nhóm theophyllin như aminophyllin hoặc kích thích beta₂ giao cảm như terbutalin.

Thâm tách máu có thể loại được acebutolol.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Sectral.

ACENOCOUMAROL

Tên chung quốc tế: Acenocoumarol.

Mã ATC: B01AA07.

Loại thuốc: Thuốc uống chống đông máu. Thuốc kháng vitamin K.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 1 mg và 4 mg (viên nén 4 mg có thể bẻ thành 4 phần).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Acenocoumarol là một dẫn chất coumarin kháng vitamin K. Những thuốc này ức chế enzym vitamin K epoxid reductase, dẫn tới ngăn cản quá trình chuyển acid glutamic thành acid gamma-carboxyglutamic của các protein tiền thân của các yếu tố đông máu II, VII, IX, X.

Như vậy là các dẫn chất coumarin kháng vitamin K có tác dụng chống đông máu gián tiếp bằng cách ngăn cản sự tổng hợp các dạng hoạt động của các yếu tố đông máu trên (II, VII, IX, X).

Sau khi uống acenocoumarol, tác dụng đối với thời gian prothrombin kéo dài thường đạt tối đa trong vòng từ 24 đến 48 giờ, tùy thuộc liều dùng. Sau khi ngừng thuốc 48 giờ, thời gian prothrombin trở về mức trước khi dùng thuốc.

Sau khi uống, nói chung, các dẫn chất coumarin kháng vitamin K gây hạ prothrombin máu trong vòng 36 đến 72 giờ. Cần bằng điều trị bằng thuốc kháng vitamin K đòi hỏi nhiều ngày. Sau khi ngừng thuốc, tác dụng chống đông máu còn có thể kéo dài thêm 2 - 3 ngày. Thuốc có thể hạn chế được sự phát triển của các cục huyết khối đã có trước và ngăn ngừa được các triệu chứng huyết khối tắc mạch thứ phát, tuy không có tác dụng tiêu huyết khối trực tiếp vì không đảo ngược được thương tổn của mô bị thiếu máu cục bộ. So với warfarin và phenprocoumon, acenocoumarol có lợi thế là thời gian tác dụng ngắn hơn.

Dược động học

Acenocoumarol được hấp thu nhanh qua đường tiêu hoá. Sinh khả dụng đường uống đạt 60%. Một phần đáng kể đồng phân S(-)-acenocoumarol qua chuyển hóa bước đầu tại gan, trong khi sinh khả dụng của đồng phân R(+)-acenocoumarol là 100%. Thuốc gắn mạnh với protein huyết tương (99%). Nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương đạt trong vòng 1 - 3 giờ. Thể tích phân bố 0,16 - 0,34 lít/kg. Acenocoumarol qua nhau thai và một phần nhỏ được phát hiện trong sữa mẹ.

Acenocoumarol bị chuyển hóa ở gan bởi hệ enzym cytochrom P₄₅₀ (isoenzym CYP2C9 chuyển hóa đồng phân S, đồng phân R bị chuyển hóa bởi một số isoenzym khác) thành các chất chuyển hóa amin và acetamid không có hoạt tính. Một vài chất chuyển hóa khác như diastereoisometric alcohol và chất chuyển hóa hydroxyl có thể có hoạt tính. Các nhà lâm sàng cần biết khả năng một số người bệnh nhạy cảm cao với acenocoumarol do tính đa hình của ty lạp thể ở gan, và có thể phải giảm liều ở người bệnh đó.

Nửa đời thải trừ của acenocoumarol khoảng 8 - 11 giờ.

Thuốc đào thải chủ yếu qua nước tiểu (60% trong khoảng 1 tuần) ở dưới dạng chuyển hóa và một phần qua phân (29% trong khoảng 1 tuần).

Chỉ định

Bệnh tim gây tắc mạch: Dự phòng biến chứng huyết khối tắc mạch do rung nhĩ, bệnh van hai lá, van nhân tạo.

Nhồi máu cơ tim: Dự phòng biến chứng huyết khối tắc mạch trong nhồi máu cơ tim biến chứng như huyết khối trên thành tim, rối loạn chức năng thất trái nặng, loạn động thất trái gây tắc mạch khi điều trị tiếp thay cho heparin. Dự phòng tái phát nhồi máu cơ tim khi không dùng được aspirin.

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu và nghẽn mạch phổi và dự phòng tái phát khi thay thế tiếp cho heparin.

Dự phòng huyết khối tĩnh mạch, nghẽn mạch phổi trong phẫu thuật khớp háng.

Dự phòng huyết khối trong ống thông.

Chống chỉ định

Mẫn cảm đã biết với các dẫn chất coumarin hay thành phần có trong thuốc.

Thiếu hụt vitamin C, viêm màng trong tim do vi khuẩn, loạn sản máu hoặc bất kỳ rối loạn máu nào có tăng nguy cơ xuất huyết.

Tăng huyết áp (nặng).

Suy gan nặng, đặc biệt khi thời gian prothrombin đã bị kéo dài.

Nguy cơ chảy máu, mót can thiệp ngoại khoa về thần kinh và mắt hay khả năng phải mổ lại.

Tai biến mạch não (trừ trường hợp nghẽn mạch ở nơi khác).

Suy thận nặng ($\text{Cl}_{\text{cr}} < 20 \text{ ml/phút}$).

Giãn tĩnh mạch thực quản.

Loét dạ dày - tá tràng đang tiến triển.

Không được phối hợp với aspirin liều cao, thuốc chống viêm không steroid nhân pyrazol, miconazol dùng đường toàn thân, âm đạo; phenylbutazon, cloramphenicol, diflunisal.

Không dùng acenocoumarol trong vòng 48 giờ sau khi sinh.

Thận trọng

Phải lưu ý đến khả năng nhận thức của người bệnh trong quá trình điều trị (nguy cơ uống thuốc nhầm). Hướng dẫn cẩn thận để họ tuân thủ chỉ định chính xác, hiểu rõ nguy cơ và thái độ xử lý, nhất là với người cao tuổi.

Phải nhấn mạnh việc uống thuốc đều hàng ngày vào cùng một thời điểm.

Phải xét nghiệm kiểm tra tỷ số chuẩn hóa quốc tế (INR) định kỳ và tại cùng một nơi.

Trường hợp can thiệp ngoại khoa, phải xem xét từng trường hợp để điều chỉnh hoặc tạm ngừng dùng thuốc chống đông máu, căn cứ vào nguy cơ huyết khối của người bệnh và nguy cơ chảy máu liên quan đến từng loại phẫu thuật.

Theo dõi cẩn thận và điều chỉnh liều cho phù hợp ở người suy thận vừa và nhẹ hoặc hạ protein máu.

Tai biến xuất huyết dễ xảy ra trong những tháng đầu điều trị, nên cần theo dõi chặt chẽ, đặc biệt khi người bệnh ra viện trở về nhà.

Không nên dừng thuốc đột ngột.

Thời kỳ mang thai

Đã có thông kê khoảng 4% dị dạng thai nhi khi người mẹ dùng thuốc này trong quý đầu thai kỳ. Vào các quý sau, vẫn thấy có nguy cơ (cả sảy thai). Vì vậy tránh dùng cho phụ nữ có thai, đặc biệt là trong 3 tháng đầu và 3 tháng cuối thai kỳ. Chỉ dùng thuốc khi không thể cho heparin.

Thời kỳ cho con bú

Tránh cho con bú. Nếu phải cho bú thì nên bù vitamin K cho đứa trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các biểu hiện chảy máu là biến chứng hay gặp nhất, có thể xảy ra trên khắp cơ thể: Hệ TKTU, các chi, các phủ tạng, trong ổ bụng, trong nhẫn cầu,...

Đôi khi xảy ra ỉa chảy (có thể kèm theo phân nhiễm mõi), đau khớp riêng lẻ.

Hiếm khi xảy ra: Rụng tóc; hoại tử da khu trú, có thể do di truyền thiếu protein C hay đồng yếu tố là protein S; mẩn da dị ứng.

Rất hiếm thấy bị viêm mạch máu, tổn thương gan.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Xem mục Quá liều và xử trí.

Liều lượng và cách dùng

Liều lượng phải được điều chỉnh nhằm đạt mục đích ngăn cản co chẽ đông máu tối mức không xảy ra huyết khối nhưng tránh được chảy máu tự phát. Liều dùng tùy thuộc vào đáp ứng điều trị của từng người.

Liều uống thông thường: Trong ngày đầu là 4 mg/ngày, ngày thứ 2 là 4 - 8 mg/ngày. Liều duy trì từ 1 - 8 mg/ngày tùy theo đáp ứng sinh học. Việc điều chỉnh thường tiến hành từng nấc 1 mg.

Acenocoumarol thường được uống một lần vào cùng một thời điểm mỗi ngày.

Theo dõi sinh học và điều chỉnh liều

Xét nghiệm sinh học thích hợp là đo thời gian prothrombin (PT) bằng tỷ số chuẩn hóa quốc tế INR. Thời gian prothrombin cho phép thăm dò các yếu tố II, VII, X là những yếu tố bị giảm bởi thuốc kháng vitamin K. Yếu tố IX cũng bị giảm bởi thuốc kháng vitamin K, nhưng không được thăm dò bởi thời gian prothrombin. INR là một cách biểu thị thời gian Quick có tính độ nhạy của thuốc thử (thromboplastin) dùng để làm xét nghiệm, nên giảm được những thay đổi thất thường giữa các labo.

Khi không dùng thuốc kháng vitamin K, INR ở người bình thường là 1. Khi dùng thuốc trong những tình huống dưới đây, trong đa số trường hợp đích INR cần đạt là 2,5, dao động trong

khoảng 2 và 3. INR dưới 2 phản ánh dùng thuốc chống đông máu chưa đủ. INR trên 3 là dùng thừa thuốc. INR trên 5 là có nguy cơ chảy máu.

Nhịp độ kiểm tra sinh học: Lần kiểm tra đầu tiên tiến hành 48 giờ ± 12 giờ sau lần uống thuốc kháng vitamin K đầu tiên để phát hiện sự tăng nhạy cảm của cá nhân. Nếu INR trên 2, báo hiệu sẽ quá liều khi cân bằng, vì vậy phải giảm bớt liều. Những lần kiểm tra sau tiến hành hàng ngày hoặc cách nhau cho tới khi INR ổn định, sau đó cách xa dần tùy theo đáp ứng, dài nhất là 12 tuần một lần. Cân bằng điều trị đôi khi chỉ đạt sau nhiều tuần. Sau mỗi lần thay đổi liều, phải kiểm tra INR 1 - 2 ngày sau đó và nhắc lại cho tới khi đạt ổn định.

Nhìn chung, INR từ 2 - 3 được khuyến cáo để phòng hoặc điều trị huyết khối tắc tĩnh mạch, bao gồm nghẽn mạch phổi, rung nhĩ, bệnh van tim, hoặc van sinh học. INR từ 2,5 đến 3,5 được khuyến cáo sau nhồi máu cơ tim, người bệnh van tim cơ học, hoặc ở một số người bệnh có huyết khối hội chứng kháng phospholipid. INR cao hơn có thể được khuyến cáo cho tắc mạch tái phát.

Liều ở người cao tuổi: Liều khởi đầu phải thấp hơn liều người lớn. Liều trung bình cân bằng trong điều trị thường chỉ bằng 1/2 tới 3/4 liều người lớn.

Điều trị nối tiếp heparin - liệu pháp: Do tác dụng chống đông máu chậm của các thuốc kháng vitamin K, nên heparin phải được duy trì với liều không đổi trong suốt thời gian cần thiết, nghĩa là cho tới khi INR nằm trong trị số mong muốn 2 ngày liên tiếp. Trong trường hợp có giảm tiêu cầu do heparin, không nên cho kháng vitamin K sớm ngay sau khi ngừng heparin vì có nguy cơ tăng đông máu do protein S (chống đông máu) bị giảm sớm. Chỉ cho kháng vitamin K sau khi đã cho các thuốc kháng thrombin (danaparoid hoặc hirudin).

Cần dừng thuốc chống đông máu 5 ngày trước khi phẫu thuật. Nếu ngày trước khi phẫu thuật INR ≥ 1,5 thì cần cho uống vitamin K dạng tiêm 1 - 5 mg. Nếu cầm máu tốt thì có thể cho dùng lại thuốc (acenocoumarol) với liều duy trì bình thường vào tối ngày phẫu thuật hoặc sáng hôm sau.

Bệnh nhân dùng thuốc trước khi phẫu thuật được coi là có nguy cơ huyết khối cao nên có thể cần hỗ trợ bằng một loại heparin phân tử lượng thấp (dùng với liều điều trị). Cần dùng heparin phân tử lượng thấp ít nhất 24 giờ trước khi phẫu thuật. Nếu phẫu thuật có nguy cơ chảy máu cao, không được dùng lại heparin phân tử lượng thấp trong vòng ít nhất 48 giờ sau phẫu thuật.

Bệnh nhân đang dùng thuốc (acenocoumarol) cần phẫu thuật gấp mà có thể chậm lại khoảng 6 - 12 giờ thì có thể cho tiêm tĩnh mạch 5 mg vitamin K để đảo ngược tác dụng chống đông. Nếu không thể trì hoãn thì phải cho dùng cả vitamin K tiêm và hỗn hợp prothrombin khô (ví dụ 25 đơn vị/kg) và phải xét nghiệm xác định INR trước khi phẫu thuật.

Tương tác thuốc

Rất nhiều thuốc có thể tương tác với thuốc kháng vitamin K nên cần theo dõi người bệnh 3 - 4 ngày sau khi thêm hay bớt thuốc phối hợp.

Chống chỉ định phối hợp

Aspirin (nhất là với liều cao trên 3 g/ngày) làm tăng tác dụng chống đông máu và nguy cơ chảy máu do ức chế ngưng tập tiểu cầu và chuyển dịch thuốc uống chống đông máu ra khỏi liên kết với protein huyết tương.

Miconazol: Xuất huyết bất ngờ có thể nặng do tăng dạng tự do trong máu và ức chế chuyển hóa của thuốc kháng vitamin K.

Phenylbutazon làm tăng tác dụng chống đông máu kết hợp với kích ứng niêm mạc đường tiêu hóa.

Thuốc chống viêm không steroid nhóm pyrazol: Tăng nguy cơ chảy máu do ức chế tiêu cầu và kích ứng niêm mạc đường tiêu hóa.

Không nên phối hợp:

Aspirin với liều dưới 3 g/ngày.

Các thuốc chống viêm không steroid, kể cả loại ức chế chọn lọc COX-2.

Cloramphenicol: Tăng tác dụng của thuốc uống chống đông máu do làm giảm chuyển hóa thuốc này tại gan. Nếu không thể tránh phối hợp thì phải kiểm tra INR thường xuyên hơn, hiệu chỉnh liều trong và sau 8 ngày ngừng cloramphenicol.

Diflunisal: Tăng tác dụng của thuốc uống chống đông máu do cạnh tranh liên kết với protein huyết tương. Nên dùng thuốc giảm đau khác, thí dụ paracetamol.

Thận trọng khi phối hợp:

Alopurinol, aminoglutethimid, amiodaron, androgen, thuốc chống trầm cảm cung serotonin, benzborazon, bosentan, carbamazepin, cephalosporin, cimetidin (trên 800 mg/ngày), cisaprid, cholestyramin, corticoid (trừ hydrocortison dùng điều trị thay thế trong bệnh Addison), cyclin, thuốc gây độc tế bào, fibrat, các azol trị nấm, fluoroquinolon, các loại heparin, nội tiết tố tuyến giáp, thuốc gây cảm ứng enzym, các statin, macrolid (trừ spiramycin), neviparin, efavirenz, nhóm imidazol, orlistat, pentoxifylin, phenytoin, propafenon, ritonavir, lopinavir, một số sulfamid (sulfamethoxazol, sulfafurazol, sulfamethizol), sucralfat, thuốc trị ung thư (tamoxifen, raloxifen), tibolon, vitamin E trên 500 mg/ngày, rượu, thuốc chống tập kết tiêu cầu, thuốc tiêu huyệt khối,...cũng làm thay đổi tác dụng chống đông máu.

Quá liều và xử trí

Xử trí quá liều thường căn cứ vào INR và các dấu hiệu chảy máu, các biện pháp điều chỉnh phải tuân tự để không gây nguy cơ huyệt khối. Nếu đã dừng thuốc chống đông nhưng không dùng vitamin K, cần xét nghiệm lại INR 2 - 3 ngày sau để đảm bảo rằng INR đã xuống.

INR < 5, ở mức điều trị, người bệnh không có biểu hiện chảy máu hoặc không cần hiệu chỉnh nhanh đông máu trước phẫu thuật: Bỏ 1 lần uống thuốc, rồi lại tiếp tục điều trị với liều thấp hơn khi đã đạt INR mong muốn. Nếu INR rất gần với INR mong muốn, thì giảm liều mà không cần phải bỏ lần uống thuốc.

5 < INR < 8, không có biểu hiện chảy máu khác ngoài chảy máu lợt hoặc chảy máu cam: Bỏ 1 hoặc 2 lần uống thuốc, do INR thường xuyên hơn rồi khi đã đạt INR mong muốn, uống lại thuốc với liều thấp hơn.

5 < INR < 8, có chảy máu nhẹ: Ngừng thuốc, cho dùng vitamin K từ 1 - 3 mg theo đường truyền tĩnh mạch chậm. Chỉ dùng lại acenocoumarol khi INR < 5,0.

INR > 8, không có chảy máu: Ngừng acenocoumarol, cho uống 1 - 5 mg phytomenadiol (vitamin K1) (sử dụng dạng thuốc tiêm thay cho đường uống). Sau 24 giờ, nếu INR vẫn cao thì lặp lại điều trị với vitamin K. Chỉ dùng lại acenocoumarol khi INR < 5,0.

INR > 8, chảy máu nhẹ: Ngừng thuốc, cho dùng vitamin K từ 1 - 3 mg theo đường tiêm tĩnh mạch chậm. Sau 24 giờ nếu INR vẫn cao thì lặp lại liều vitamin K. Chỉ dùng lại acenocoumarol khi INR < 5,0.

Trong trường hợp có biểu hiện chảy máu nặng hoặc quá liều nặng (thí dụ INR > 20): Ngừng thuốc, tiêm tĩnh mạch chậm 5 mg vitamin K, cho dùng hỗn hợp prothrombin khô (yếu tố II, VII, IX và X) 25 - 50 đơn vị/kg (nếu không có hỗn hợp prothrombin khô thì thay thế bằng huyết tương tươi đông lạnh 15 ml/kg nhưng hiệu quả sẽ kém hơn). Không nên dùng kèm yếu tố VIIa trong trường hợp cấp cứu đảo ngược tác dụng chống đông.

Trường hợp ngộ độc do tai nạn thì cũng phải đánh giá theo INR và biểu hiện biến chứng chảy máu. Phải đo INR nhiều ngày sau đó (2 - 5 ngày), có tính đến nửa đời kéo dài của thuốc chống đông máu. Dùng vitamin K để hiệu chỉnh tác dụng của thuốc chống đông máu.

Độ ổn định và bảo quản

Để nơi khô, mát, tránh nắng trực tiếp.

Thông tin quy chế

Acenocoumarol 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

Darius.

ACETAZOLAMID

Tên chung quốc tế: Acetazolamide.

Mã ATC: S01EC01.

Loại thuốc: Thuốc chống glôcôm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm acetazolamid natri 500 mg/5 ml;
Viên nén acetazolamid 125 mg, 250 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Acetazolamid là chất ức chế không cạnh tranh, có phục hồi enzym carbonic anhydrase. Ức chế enzym này làm giảm tạo thành ion hydrogen và bicarbonat từ carbon dioxyd và nước, làm giảm khả năng sẵn có những ion này dùng cho quá trình vận chuyển tích cực vào các dịch tiết. Acetazolamid làm hạ nhãn áp bằng cách làm giảm sản xuất thủy dịch tối 50 - 60%. Cơ chế chưa được hoàn toàn biết rõ nhưng có lẽ liên quan đến giảm nồng độ ion bicarbonat trong các dịch ở mắt. Tác dụng trên mắt của acetazolamid độc lập với tác dụng lợi tiểu và vẫn được duy trì khi xuất hiện toan chuyển hóa. Tác dụng điều trị động kinh về mặt lý thuyết được cho rằng do toan chuyển hóa mang lại. Tuy nhiên, tác dụng trực tiếp của acetazolamid lên enzym carbonic anhydrase trong não có thể dẫn đến làm tăng áp lực CO₂, giảm dẫn truyền noron thần kinh và cơ chế giải phóng adrenalin có thể có liên quan đến tác dụng này.

Trước đây acetazolamid được dùng làm thuốc lợi niệu do tăng cường thải trừ ion bicarbonat và các cation, chủ yếu là natri và kali. Tuy nhiên, tác dụng lợi tiểu yếu hơn các thiazid và khi sử dụng thuốc liên tục, hiệu lực bị giảm dần do toan chuyển hóa nên phần lớn đã được thay thế bằng các thuốc khác như thiazid hoặc furosemid.

Dược động học

Acetazolamid được hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hóa, đạt nồng độ đỉnh 12 - 27 microgam/ml trong máu sau khi uống liều 500 mg dạng viên nén. Nửa đời trong huyết tương khoảng 3 - 6 giờ. Thuốc liên kết mạnh với enzym carbonic anhydrase và đạt nồng độ cao ở mô có chứa enzym này, đặc biệt trong hồng cầu, vỏ thận. Liên kết với protein huyết tương cao, khoảng 95%. Thuốc được tìm thấy trong thủy dịch của mắt và trong sữa mẹ. Thuốc đào thải qua thận dưới dạng không đổi. Sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch, 70 - 100% (trung bình 90% liều dùng được thải trừ qua nước tiểu trong vòng 24 giờ; sau khi uống viên nang giải phóng kéo dài, 47% liều thải trừ trong vòng 24 giờ. Thời gian bắt đầu có tác dụng, thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương và thời gian tác dụng làm giảm nhãn áp sau khi uống liều đơn acetazolamid như sau:

Dạng thuốc	Thời gian bắt đầu có tác dụng (giờ)	Thời gian đạt đỉnh (giờ)	Thời gian tác dụng (giờ)
Viên nén	1	1 - 4	8 - 12
Viên nang tác dụng kéo dài	2	3 - 6	18 - 24
Tiêm bắp	Chưa biết	Chưa biết	Chưa biết
Tiêm tĩnh mạch	2 phút	0,25	4 - 5

Chỉ định

Glôcôm góc mở (không sung huyết, đơn thuần mạn tính) điều trị ngắn ngày cùng các thuốc co đồng tử trước khi phẫu thuật; glôcôm góc đóng gấp (góc hẹp, tắc); glôcôm trẻ em hoặc glôcôm thứ phát do đặc thùy tinh thể hoặc tiêu tinh thể thùy tinh. Kết hợp với các thuốc khác để điều trị động kinh cơn nhỏ chủ yếu ở trẻ em và người trẻ tuổi.

Điều trị phù do suy tim sung huyết hoặc do dùng thuốc.

Phòng và làm thuyên giảm các triệu chứng (đau đầu, mệt mỏi, mất ngủ, buồn nôn, lờ mờ) đi kèm với chứng say núi (say độ cao).

Chống chỉ định

Nhiễm acid do thận, tăng clor máu vô căn. Bệnh Addison.

Suy gan, suy thận nặng, xơ gan.

Giảm kali huyết, giảm natri huyết, mất cân bằng điện giải khác.

Quá mẫn với các sulfonamid.

Điều trị dài ngày glôcôm góc đóng mạn tính hoặc sung huyết (vì acetazolamid có thể che lấp hiện tượng dính góc do giảm nhãn áp).

Thận trọng

Bệnh phổi tắc nghẽn, giãn phế nang. Người bệnh dễ bị nhiễm acid chuyền hóa, hoặc đái tháo đường. Người cao tuổi.

Các công việc cần tinh táo về thần kinh như vận hành máy móc tàu xe có thể bị ảnh hưởng.

Bệnh nhân cần được khuyến cáo phải thông báo ngay cho bác sĩ khi có bất kỳ hiện tượng phát ban nào trên da khi đang dùng thuốc.

Theo dõi công thức máu và cân bằng điện giải khi dùng thuốc trong thời gian dài.

Thời kỳ mang thai

Thuốc lợi tiểu thiazid và dẫn chất có thể đi qua hàng rào nhau thai, gây rối loạn điện giải đối với thai nhi. Một vài trường hợp gây giảm tiêu cầu sơ sinh. Vì vậy, acetazolamid không được sử dụng cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Vì acetazolamid bài tiết vào sữa mẹ và có thể gây phản ứng có hại cho trẻ, nên cần nhắc ngừng cho con bú trong thời gian mẹ dùng acetazolamid hoặc không dùng thuốc này trong thời gian cho con bú, tùy theo tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tiêm bắp gây đau do pH kiềm của dung dịch tiêm, có thể gây thoát mạch, dẫn đến loét nặng phải xử lý bằng phẫu thuật để tránh khuyết tật da.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, hoa mắt, chán ăn.

Tiêu hóa: Thay đổi vị giác.

Chuyền hóa: Nhiễm acid chuyền hóa.

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1 000

Toàn thân: Sốt, ngứa.

Thần kinh: Dị cảm, trầm cảm.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Chuyền hóa: Bài tiết acid uric trong nước tiểu giảm, bệnh gút có thể nặng lên; giảm kali máu tạm thời.

Tiết niệu - sinh dục: Đái ra tinh thể, sỏi thận, giảm tinh dục.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Thiếu máu không tái tạo, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu hạt, loạn tạo máu.

Da: Ngoại ban, hoại tử biểu bì, hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, râm lông.

Mắt: Cận thị.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Hầu hết các phản ứng có hại đều liên quan đến liều dùng và có thể giảm bằng cách giảm liều hoặc ngừng thuốc. Tác dụng không mong muốn hiếm gặp nhưng nguy hiểm, có thể gây chết do loạn tạo máu, đặc biệt là suy tụy thiếu máu không tái tạo. Khi điều trị dài ngày cần kiểm tra công thức máu. Nhiễm acid chuyền hóa nặng thường gặp ở người già, người suy thận, người bị bệnh phổi tắc nghẽn hoặc giãn phế nang. Cần kiểm tra cân bằng điện giải trước và trong điều trị. Điều trị nhiễm acid chuyền hóa bằng natri bicarbonat hoặc kali carbonat.

Khi tiêm bắp xảy ra thoát mạch, tiêm 1 - 2 ml dung dịch natri citrat 3,8% dưới da gần vùng bị thoát mạch để trung hòa tính kiềm.

Liều lượng và cách dùng

Uống thuốc cùng thức ăn để giảm các kích ứng đường tiêu hóa, viên nén có thể được bẻ hoặc nghiền trong sirô sôcôla hoặc dầu để che dấu vị đắng của thuốc.

Bột pha tiêm được pha với ít nhất 5 ml nước cất pha tiêm để được dung dịch có nồng độ tối đa 100 mg/ml, tốc độ tiêm truyền tối đa 500 mg/phút. Chú ý tiêm tĩnh mạch vì tiêm bắp gây đau do pH kiềm.

Glôcôm góc mở: Người lớn:

Lần đầu tiên uống 250 mg/lần, ngày uống từ 1 - 4 lần. Liều duy trì tùy theo đáp ứng của người bệnh, thường liều thấp hơn là đủ.

Khi không uống được, tiêm tương đương với liều uống được khuyến cáo.

Trẻ em:

Uống 8 - 30 mg/kg/ngày hoặc 300 - 900 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể/ngày, chia làm 3 lần.

Khi bị glôcôm cấp, tiêm tĩnh mạch 5 - 10 mg/kg mỗi 6 giờ.

Glôcôm thứ phát và trước phẫu thuật glôcôm góc đóng thứ phát ở người lớn:

Uống hoặc tiêm tĩnh mạch 250 mg/lần, 4 giờ/lần. Có thể dùng liệu pháp ngắn ngày 250 mg/lần, 2 lần/ngày.

Một số trường hợp glôcôm cấp, liều đơn khởi đầu 500 mg, sau đó duy trì bằng liều 125 - 250 mg/lần, 4 giờ/lần.

Co giật (động kinh): Người lớn:

Uống hoặc tiêm tĩnh mạch 8 - 30 mg/kg/ngày chia làm nhiều lần, có thể tới 4 lần/ngày, liều tối ưu từ 375 mg đến 1 000 mg/ngày, có thể thấp hơn ở một số bệnh nhân.

Khi acetazolamid dùng đồng thời với các thuốc chống động kinh khác, liều ban đầu 250 mg/ngày, sau đó tăng dần.

Trẻ em:

Giống liều người lớn. Tổng liều không vượt quá 750 mg.

Chú ý: Việc dùng thêm loại thuốc nào hoặc ngừng thuốc hoặc thay thế thuốc chống động kinh này bằng thuốc chống động kinh khác phải được thực hiện từ từ.

Phù do suy tim sung huyết hoặc do thuốc:

Người lớn:

Liều khởi đầu thông thường: Uống hoặc tiêm tĩnh mạch 250 - 375 mg/ngày (5 mg/kg) vào buổi sáng.

Trẻ em:

Uống hoặc tiêm tĩnh mạch 5 mg/kg/ngày hoặc 150 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể vào buổi sáng.

Chú ý: Tăng liều không làm tăng tác dụng lợi tiểu mà làm tăng tác dụng phụ như mệt mỏi hoặc cảm.

Nếu ban đầu có đáp ứng giảm phù nhung sau dó mất đáp ứng, cần ngừng thuốc 1 ngày để thận phục hồi. Nên dùng thuốc cách quãng (cách nhặt hoặc dùng thuốc 2 ngày, nghỉ 1 ngày).

Chứng say núi

Uống 500 - 1 000 mg/ngày chia nhiều liều nhỏ, 24 - 48 giờ trước và trong quá trình leo núi. Khi đã đạt đến độ cao, sau 48 giờ, tiếp tục uống thuốc, có thể uống duy trì khi ở độ cao để kiềm soát triệu chứng.

Uống 125 mg trước khi đi ngủ để phòng rối loạn giấc ngủ do độ cao.

Lиет chu kỳ (do hạ kali trong bệnh Westphal)

Uống 250 mg/lần, 2 - 3 lần/ngày. Một số trường hợp có thể tăng đến 1 500 mg/ngày.

Với bệnh nhân suy thận (cả người lớn và trẻ em):

Cl_{cr}: 10 - 50 ml/phút: Dùng thuốc mỗi 12 giờ.

Cl_{cr} < 10 ml/phút: Tránh sử dụng.

Tương tác thuốc

Sử dụng đồng thời acetazolamid với các thuốc lợi tiểu, corticosteroid (glucocorticoid, mineralocorticoid), corticotrophin và amphotericin B làm tăng thải trừ kali, từ đó có thể gây hạ kali huyết nặng. Tác dụng điều trị và/hoặc tác dụng không mong muốn của amphetamine, chất kháng tiết acetyl cholin, mecamylamin, quinidin, thuốc chống trầm cảm ba vòng có thể tăng lên hoặc kéo dài khi sử dụng đồng thời với acetazolamid do acetazolamid gây kiềm hóa nước tiểu làm giảm thải trừ các thuốc trên. Ngược lại, nước tiểu kiềm làm tăng tốc độ thải trừ các acid yếu (phenobarbital và salicylat) làm hiệu quả các thuốc này giảm đi.

Methenamin và các hợp chất như methenamin hippurat và mandelat cần nước tiểu acid để có tác dụng nên có thể bị mất hoạt tính khi dùng cùng với acetazolamid.

Acetazolamid làm tăng thải trừ lithi nên cần theo dõi đáp ứng khi sử dụng phối hợp.

Toan chuyển hóa gây ra tăng tính thấm vào mô từ đó tăng độc tính salicylat còn salicylat lại làm giảm bài tiết acetazolamid nên độc tính quan sát được trên các bệnh nhân có thể từ acetazolamid hoặc từ salicylat hoặc cả hai.

Dáp ứng hạ glucose huyết của insulin và các thuốc chống đái tháo đường dùng đường uống có thể bị giảm khi sử dụng đồng thời acetazolamid.

Các barbiturat, carbamazepin, phenytoin, primidon dùng cùng với acetazolamid có thể gây nhuyễn xương.

Dùng đồng thời glycosid digitalis với acetazolamid làm tăng độc tính của digitalis do hạ kali huyết, có thể gây tử vong do loạn nhịp tim.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén và bột acetazolamid natri tiệt trùng ở 15 - 30 °C. Sau khi pha thành dung dịch, dung dịch thuốc tiêm vẫn ổn định trong vòng 3 ngày nếu bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8 °C và ổn định trong 12 giờ nếu bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Tuy nhiên, vì thuốc không có chất bảo quản, nên phải sử dụng trong vòng 24 giờ. Dung dịch acetazolamid natri trong glucose 5% và trong natri clorid 0,9% bền vững trong 5 ngày ở 25 °C, bị giảm hoạt lực dưới 7,2%. Ở 5 °C mức giảm hoạt lực dưới 6% sau khi bảo quản 44 ngày. pH của dung dịch giảm nhẹ có thể do sự tạo thành acid acetic khi acetazolamid bị phân hủy. Ở -10 °C, cả 2 dung dịch bị giảm hoạt lực dưới 3% sau khi bảo quản 44 ngày. Rã đông dưới vòi nước và trong

lò vi sóng cho kết quả tương tự nhau.

Hỗn dịch uống chứa acetazolamid 25 mg/ml được pha từ viên nén với sự hỗ trợ của sorbitol 70% ổn định ít nhất 79 ngày ở 5 °C, 22 °C và 30 °C. Dung dịch tạo thành được khuyến cáo bảo quản trong lọ thủy tinh sẫm màu ở pH 4 - 5.

Thông tin qui chế

Acetazolamid 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.

ACETYLCYSTEIN**Tên chung quốc tế:** Acetylcysteine.**Mã ATC:** R05CB01, S01XA08, V03AB23.

Loại thuốc: Thuốc tiêu chất nhày; thuốc giải độc (quá liều paracetamol).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 200 mg.

Gói thuốc bột: 200 mg.

Dung dịch thuốc hít qua miệng, thuốc nhỏ vào khí quản và thuốc uống: 100 mg/ml, 200 mg/ml.

Dung dịch tiêm đậm đặc: 200 mg/ml để pha dịch truyền.

Thuốc nhỏ mắt: Acetylcysteine 5%, hypromelose 0,35%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Acetylcysteine (N-acetylcysteine) là dẫn chất N-acetyl của L-cystein, một acid amin tự nhiên. Acetylcysteine có tác dụng tiêu chất nhày do sulhydryl tự do làm giảm độ quánh của đờm ở phổi có mủ hoặc không bằng cách tách đôi cầu nối disulfua trong mucoprotein và tạo thuận lợi để tống đờm ra ngoài bằng ho, dẫn lưu tư thế hoặc bằng phương pháp cơ học. Tác dụng này mạnh nhất ở pH 7 - 9 và không bị tác động do DNA.

Acetylcysteine được dùng làm thuốc giải độc khi quá liều paracetamol và cơ chế chính xác của tác dụng bảo vệ cho gan chưa được biết đầy đủ. Nghiên cứu *in vitro* và trên động vật cho thấy rằng một lượng paracetamol bị chuyển hoá bởi enzym cytochrom P₄₅₀ tạo thành chất chuyển hóa trung gian có độc tính (N-acetyl-p-benzoquinoneimin, N-acetylimidoquinon, NAPQI) gây hại từ tế bào gan, các chất này được tiếp tục chuyển hoá bằng liên hợp với glutathion để được thải trừ qua nước tiểu. Trong quá liều paracetamol có thể gây ra thiếu hụt glutathion và vì vậy giảm sự bắt hoạt các chất chuyển hóa trung gian có độc tính này, đồng thời đường chuyển hóa bằng liên hợp acid glucuronic và acid sulfuric trở thành bão hòa. Acetylcysteine có tác dụng bảo vệ gan bởi đã duy trì hoặc khôi phục nồng độ glutathion của gan là chất cần thiết để làm bắt hoạt chất chuyển hóa trung gian của paracetamol gây độc cho gan hoặc như một chất nền đối với sự liên hợp của các chất chuyển hóa trung gian có độc tính. Acetylcysteine có tác dụng bảo vệ gan tốt nhất nếu dùng trong vòng 8 giờ sau khi bị quá liều paracetamol và có thể có tác dụng sau 24 giờ. Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy rằng, khi uống acetylcysteine thì nồng độ thuốc ở gan cao hơn so với khi tiêm tĩnh mạch nhưng hay gây nôn. Có thể phải dùng thuốc chống nôn. Tiêm tĩnh mạch cho nồng độ huyết tương cao hơn uống và có thể có tác dụng ích lợi ngoài gan, nhưng có thể gây phản ứng phản vệ.

Cơ chế chính xác acetylcysteine có thể ngăn được nhiễm độc thận do thuốc cản quang còn chưa biết rõ. Có thể nhiễm độc thận do thuốc cản quang liên quan đến tạo thành loại oxygen có hoạt

tính hoặc liên quan đến giảm hoạt tính của chất kháng oxy hóa; acetylcystein là một chất kháng oxy hóa chứa thiol nên có thể làm giảm khả năng gây hại tế bào của các gốc oxygen tự do phát sinh. Thêm vào đó, thuốc làm tăng tác dụng sinh học của nitrogen oxyd bằng cách kết hợp với oxyd tạo thành S-nitrosothiol là một chất có tác dụng giãn mạch mạnh. Tương tác giữa acetylcystein với nitrogen oxyd có thể hạn chế sản xuất gốc peroxinitrat gây tổn hại vì acetylcystein cạnh tranh với gốc superoxid để chiếm nitrogen oxyd. Tuy nhiên, các số liệu nghiên cứu đã có chưa đủ để đưa ra kết luận chính xác về hiệu quả của acetylcystein trong chỉ định phòng suy giảm chức năng thận do sử dụng chất cản quang.

Dược động học

Sau khi hít qua miệng hoặc nhổ thuốc vào khí quản, phần lớn thuốc tham gia vào phản ứng sulfhydryl-disulfid, số còn lại được biếu mô phổi hấp thu. Sau khi uống, acetylcystein được hấp thu nhanh ở đường tiêu hóa và đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 0,5 - 1 giờ sau khi uống liều 200 - 600 mg, bị gan khử acetyl thành cystein và sau đó được chuyển hóa. Sinh khả dụng khi uống thấp và có thể do chuyển hóa trong thành ruột và chuyển hóa bước đầu trong gan. 83% thuốc gắn với protein huyết tương. Độ thanh thải thận có thể chiếm 30% độ thanh thải toàn thân.

Sau khi tiêm tĩnh mạch, nửa đời thải trừ là 5,6 giờ ở người lớn và 11 giờ ở trẻ sơ sinh; nửa đời thải trừ tăng trung bình khoảng 80% ở người bị suy gan nặng.

Thể tích phân bố là 0,47 lít/kg; tỷ lệ gắn protein huyết tương 83%.

Chỉ định

Tiêu chất nhày trong bệnh nhày nhót (mucoviscidosis) (xơ nang tuyến tụy), bệnh lý hô hấp có đờm nhày quánh như trong viêm phế quản cấp và mạn và làm sạch thường quy trong mở khí quản.

Giải độc trong quá liều paracetamol.

Được dùng tại chỗ trong điều trị hội chứng khô mắt (viêm kết giác mạc khô, hội chứng Sjogren) kết hợp với tiết bát thường chất nhày.

Chống chỉ định

Tiền sử hen (nguy cơ phản ứng co thắt phế quản với tất cả các dạng thuốc chứa acetylcystein).

Quá mẫn với acetylcystein hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Trẻ em < 2 tuổi với chỉ định tiêu chất nhày.

Thận trọng

Phải giám sát chặt chẽ người bệnh có nguy cơ phát hen nếu dùng acetylcystein cho người có tiền sử dị ứng; nếu có co thắt phế quản, phải dùng thuốc phun mù giãn phế quản như salbutamol (thuốc beta₂ adrenergic chọn lọc, tác dụng ngắn) hoặc ipratropium (thuốc kháng muscarin) và phải ngừng acetylcystein ngay.

Khi điều trị với acetylcystein, có thể xuất hiện nhiều đờm loãng ở phế quản, cần phải hút để lấy ra nếu người bệnh giảm khả năng ho. Sốc phản vệ dẫn đến tử vong khi dùng acetylcystein đã được báo cáo, thường xảy ra trong thời gian 30 - 60 phút, cần theo dõi và ngừng thuốc nếu phản ứng xảy ra và xử trí kịp thời.

Phải hết sức chú ý điều chỉnh lượng dịch truyền khi điều trị quá liều paracetamol để tránh truyền dịch quá tải gây ra triệu chứng hạ natri huyết, co giật, tử vong. Kiểm soát chặt chẽ hơn đối với trẻ em, người bệnh có thể trọng dưới 40 kg.

Nếu có nôn dữ dội khi uống thuốc thì cần theo dõi chảy máu dạ dày hoặc giãn thực quản, loét dạ dày.

Thời kỳ mang thai

Điều trị quá liều paracetamol bằng acetylcystein ở người mang thai có khả năng ngăn chặn được độc tính cho gan ở thai nhi cũng như ở người mẹ.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc dùng an toàn cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Acetylcystein có giới hạn an toàn rộng. Tuy hiếm gặp co thắt phế quản rõ ràng trong lâm sàng do acetylcystein, nhưng vẫn có thể xảy ra với tất cả các dạng thuốc chứa acetylcystein.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn (đường uống); phản ứng quá mẫn (truyền tĩnh mạch).

Tim mạch: Đỏ bừng, phù, tim đập nhanh.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh: Buồn ngủ, nhức đầu, ù tai.

Hô hấp: Viêm miệng, chảy nước mũi nhiều, ran ngáy.

Da: Phát ban, mày đay.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Co thắt phế quản kèm phản ứng dạng phản vệ toàn thân, sốt, rét run.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Dùng dung dịch acetylcystein pha loãng có thể giảm khả năng gây nôn nhiều do thuốc.

Phải điều trị ngay phản ứng phản vệ bằng tiêm dưới da adrenalin (0,3 - 0,5 ml dung dịch 1/1 000), thở oxy 100%, đặt nội khí quản nếu cần, truyền dịch tĩnh mạch để tăng thể tích huyết tương, hít thuốc chủ vận beta-adrenergic nếu co thắt phế quản, tiêm tĩnh mạch 500 mg hydrocortison hoặc 125 mg methylprednisolon.

Có thể ứng dụng quá mẫn với acetylcystein bao gồm phát hồng ban toàn thân, ngứa, buồn nôn, nôn, chóng mặt, bằng dùng kháng histamin trước. Có ý kiến cho rằng quá mẫn là do cơ chế giả ứng trên cơ sở giải phóng histamin hơn là do nguyên nhân miễn dịch. Vì phản ứng quá mẫn đã xảy ra tới 3% số người tiêm tĩnh mạch acetylcystein để điều trị quá liều paracetamol, nên các thầy thuốc cần chú ý dùng kháng histamin để phòng phản ứng đó.

Liều lượng và cách dùng

Nếu dùng làm thuốc tiêu chất nhày, có thể phun mù, cho trực tiếp hoặc nhổ vào khí quản dung dịch acetylcystein 10 - 20%. Thuốc tác dụng tốt nhất ở pH từ 7 đến 9, và pH của các chế phẩm bán trên thị trường có thể đã được điều chỉnh bằng natri hydroxyd.

Nếu dùng làm thuốc giải độc trong quá liều paracetamol, có thể cho uống dung dịch acetylcystein 5% hoặc tiêm tĩnh mạch nhỏ giọt. Dùng đường tiêm nhỏ giọt tĩnh mạch có thể gây phản ứng quá mẫn và cần theo dõi chặt chẽ lượng dịch truyền để tránh truyền dịch quá tải gây hạ natri huyết, co giật và tử vong. Nếu không thể tiêm tĩnh mạch acetylcystein thì phải dùng đường uống. Khi không có acetylcystein thì thay bằng methionin uống. Acetylcystein được báo cáo là rất hiệu quả khi dùng trong vòng 8 giờ sau khi bị quá liều paracetamol, hiệu quả bảo vệ giảm đi sau thời gian đó, nhưng vẫn còn có ích sau 24 giờ. Chỉ sử dụng acetylcystein khi biết đã uống quá liều paracetamol hoặc khi nồng độ paracetamol trong máu (xác định sau 4 h từ khi uống) nằm trên đường có "khả năng" nhiễm độc của biểu đồ biểu diễn sự liên quan giữa nồng độ paracetamol và thời gian dùng thuốc (treatment line). Điều trị cũng được chỉ định cho các người bệnh nghi nhiễm độc paracetamol khi uống tổng liều trên 150 mg/kg ở trẻ em và thiếu niên hoặc trên 7,5 g (ở thiếu niên và người lớn), khi không đo được nồng độ paracetamol trong huyết tương trong 8 - 10 giờ sau khi uống hoặc có nồng độ paracetamol trong huyết tương sau khi uống trên 24 giờ.

Giải độc quá liều paracetamol (tiêm truyền tĩnh mạch hoặc uống). Tiêm truyền tĩnh mạch:

Dùng dung dịch tiêm truyền glucose 5% để chuẩn bị dịch truyền acetylcystein. Dùng dung dịch tiêm truyền natri clorid 0,9% để thay thế trong trường hợp không dùng được dung dịch tiêm truyền glucose 5%.

Liều dùng cho người lớn và trẻ em có cân nặng từ 40 kg trở lên:
Tổng liều dùng được truyền 3 giai đoạn (3 lần truyền), trong 21 giờ.
Giai đoạn 1 (lần truyền thứ 1): Liều dùng acetylcystein khoảng 150 mg/kg thể trọng. Thêm thể tích cần thiết dung dịch acetylcystein tiêm truyền đậm đặc nồng độ 200 mg/ml trong bảng 1 vào 200 ml dung dịch tiêm truyền glucose 5%, truyền trong 1 giờ.

Bảng 1:

Thể trọng	Thể tích acetylcystein đậm đặc nồng độ 200 mg/ml cần thiết để chuẩn bị dịch truyền tĩnh mạch giai đoạn 1
40 - 49 kg	34 ml
50 - 59 kg	42 ml
60 - 69 kg	49 ml
70 - 79 kg	57 ml
80 - 89 kg	64 ml
90 - 99 kg	72 ml
100 - 109 kg	79 ml
≥ 110 kg	83 ml (liều tối đa)

Giai đoạn 2 (lần truyền thứ 2): Bắt đầu ngay sau khi kết thúc giai đoạn 1. Liều dùng khoảng 50 mg/kg thể trọng. Thêm thể tích acetylcystein đậm đặc nồng độ 200 mg/ml cần thiết trong bảng 2 vào 500 ml dung dịch tiêm truyền glucose 5%, truyền trong 4 giờ.

Bảng 2:

Thể trọng	Thể tích acetylcystein đậm đặc nồng độ 200 mg/ml cần thiết để chuẩn bị dịch truyền tĩnh mạch giai đoạn 2
40 - 49 kg	12 ml
50 - 59 kg	14 ml
60 - 69 kg	17 ml
70 - 79 kg	19 ml
80 - 89 kg	22 ml
90 - 99 kg	24 ml
100 - 109 kg	27 ml
≥ 110 kg	28 ml (liều tối đa)

Giai đoạn 3 (lần truyền thứ 3): Bắt đầu ngay sau khi kết thúc giai đoạn 2. Liều dùng khoảng 100 mg/kg thể trọng. Thêm thể tích acetylcystein đậm đặc nồng độ 200 mg/ml cần thiết trong bảng 3 vào 1 000 ml dung dịch truyền glucose 5%, truyền trong 16 giờ.

Bảng 3:

Thể trọng	Thể tích acetylcystein đậm đặc nồng độ 200 mg/ml để chuẩn bị dịch tiêm truyền tĩnh mạch giai đoạn 3
40 - 49 kg	23 ml
50 - 59 kg	28 ml
60 - 69 kg	33 ml
70 - 79 kg	38 ml
80 - 89 kg	43 ml
90 - 99 kg	48 ml
100 - 109 kg	53 ml
≥ 110 kg	55 ml (liều tối đa)

Liều dùng cho trẻ em:

Sơ sinh: Bắt đầu liều 150 mg/kg trong 3 ml/kg dịch truyền glucose 5%, truyền trong 1 giờ; tiếp theo cho liều 50 mg/kg trong 7 ml/kg

dịch truyền glucose 5% và truyền trong 4 giờ; tiếp tục truyền tiếp liều 100 mg/kg trong 14 ml/kg dịch truyền glucose 5% trong 16 giờ.

Trẻ từ 1 - 18 tuổi:

Cân nặng dưới 20 kg: Liều dùng giống như trẻ sơ sinh.

Cân nặng từ 20 - 40 kg: Bắt đầu liều 150 mg/kg trong 100 ml dịch truyền glucose 5%, truyền trong 1 giờ; tiếp theo cho liều 50 mg/kg trong 250 ml dịch truyền glucose 5% và truyền trong 4 giờ; truyền tiếp liều 100 mg/kg trong 500 ml dịch truyền glucose 5% trong 16 giờ.

Uống:

Dung dịch acetylcystein 5% được chuẩn bị bằng cách pha loãng dung dịch 20% với nước uống cola không có cồn và đường theo tỷ lệ 1 : 3. Dung dịch đã pha loãng nên dùng trong vòng 1 giờ sau khi pha. Nếu bệnh nhân bị nôn trong vòng 1 giờ sau khi uống thì phải uống lại liều vừa dùng, có thể dùng thuốc chống nôn hoặc đường đưa thuốc thích hợp khác như đưa thuốc vào đường dạ dày, tá tràng.

Người lớn và trẻ em, uống liều nạp đầu tiên 140 mg/kg; tiếp theo uống liều 70 mg/kg thể trọng, mỗi 4 giờ uống 1 lần và uống tổng cộng 17 lần sau liều đầu tiên.

Tiêu chất nhày:

Phun mù hoặc nhỏ trực tiếp vào khí quản:

Người lớn và trẻ em: Phun mù 3 - 5 ml dung dịch 20% hoặc 6 - 10 ml dung dịch 10% qua một mặt nạ hoặc đầu vòi phun, 3 - 4 lần/ngày. Nếu cần, có thể phun mù 1 - 10 ml dung dịch 20% hoặc 2 - 20 ml dung dịch 10%, cách 2 đến 6 giờ 1 lần.

Hoặc nhỏ trực tiếp vào khí quản người lớn và trẻ em từ 1 - 2 ml dung dịch 10 - 20%, mỗi giờ 1 lần. Có thể phai hút đờm loãng bằng máy hút. Không được sử dụng các đầu phun mù có chứa sắt, đồng, hoặc cao su.

Uống:

Người lớn: Uống một liều đơn 600 mg/ngày hoặc uống 200 mg/lần × 3 lần/ngày, dạng viên nén, cốm hoặc viên sủi hòa tan.

Trẻ em: 2 - 7 tuổi: 200 mg/lần, 2 lần/ngày; ≥ 7 tuổi: 200 mg/lần, 3 lần/ngày (liều như người lớn).

Điều trị khắt có tiết chất nhày bất thường:

Người lớn và trẻ em, dùng dung dịch acetylcystein 5% cùng với hypromellose, nhỏ 1 - 2 giọt/lần, mỗi ngày 3 - 4 lần.

Dự phòng giảm chúc năng thận do thuốc cản quang:

Uống 600 mg, 2 lần/ngày. Dùng trong 2 ngày (Bắt đầu dùng 1 ngày trước và trong ngày dùng thuốc cản quang), tổng cộng 4 liều.

Tương tác thuốc

Acetylcystein là một chất khử nên tương ky hóa học với các chất oxy hóa.

Không được dùng đồng thời các thuốc ho khác hoặc bất cứ thuốc nào làm giảm bài tiết phế quản trong thời gian điều trị bằng acetylcystein.

Độ ổn định và bảo quản

Phải bảo quản lọ dung dịch natri acetylcystein ở 15 - 30 °C.

Sau khi mở tiếp xúc với không khí, dung dịch phải bảo quản ở 2 - 8 °C để làm chậm oxy hóa và phải dùng trong vòng 96 giờ.

Acetylcystein đậm đặc dùng để pha thuốc tiêm nên bảo quản ở 20 - 25 °C. Khi pha loãng với dung dịch dextrose 5%, dung dịch thu được bền ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ.

Tương ky

Acetylcystein phản ứng với một số kim loại, đặc biệt sắt, niken, đồng và với cao su. Cần tránh thuốc tiếp xúc với các chất đó. Không được dùng các máy phun mù có các thành phần bằng kim loại hoặc cao su.

Dung dịch natri acetylcystein tương tự về lý và/hoặc hóa học với các dung dịch chứa penicillin, oxacillin, oleandomycin, amphotericin B, tetracyclin, erythromycin lactobionat, hoặc ampicillin natri. Khi định dùng một trong các kháng sinh đó ở dạng khí dung, thuốc đó phải được phun mù riêng.

Dung dịch acetylcystein cũng tương tự về lý học với dầu iod, trypsin và hydrogen peroxid.

Quá liều và xử trí

Quá liều acetylcystein có triệu chứng tương tự như triệu chứng của phản vệ, nhưng nặng hơn nhiều: Đặc biệt là giảm huyết áp. Các triệu chứng khác bao gồm suy hô hấp, tam máu, đông máu rải rác nội mạch và suy thận. Tử vong đã xảy ra ở người bệnh bị quá liều acetylcystein trong khi đang điều trị nhiễm độc paracetamol. Quá liều acetylcystein xảy ra khi tiêm truyền quá nhanh và với liều quá cao. Điều trị quá liều theo triệu chứng.

Thông tin qui chế

Acetylcystein 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

ACC; Aceblue; Ace-Cold; Acecyst; Acehasan; Acemuc; Acenews; Acetydona; Acinxui; Acitys; AC-lyte; Andomuc; Atazeny Caps; Atazeny Sachet; Becocystein; Beemecin; Besamux; Bivicetyl; BromystSaVi; Broncemuc; Cadimusol; Coducystin 200; Esomez; Euxamus; Exomuc; Flemex-AC; Fluidasa; Gargalex; Glotamuc; Hacimux; Imecystine; Intes; Kacystein; Mecemuc; Mechomuk; Mekomucosol; Mitux; Mitux E; Mucobrima Granule; Mucocet; Mucokapp; Mucorid Granules; Mucoserine; Multuc 200; Mutastyl; Muxco; Muxenon; Muxystine; Mycomucc; Myercough; Mysoven Granules; Opebroncho; Oribier; Paratriam; Picymuc; Promid; SaVi Acetylcystein 200; SaViBromyst; Snelcough Cap.; Solmucol; Spalung; Stenac Effervescent; Suresh; Travimuc; Tuftsine; Tylcyst; Uscmusol; Vacomuc; Vincystin; Xumocolat; Zentomyst 100.

ACICLOVIR

Tên chung quốc tế: Aciclovir (Acyclovir).

Mã ATC: D06BB03, J05AB01, S01AD03.

Loại thuốc: Thuốc chống virus.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 200 mg, 400 mg, 800 mg; Nang 200 mg;

Bột pha tiêm 1 g, 500 mg, 250 mg dưới dạng muối natri;

Hỗn dịch uống: Lọ 200 mg/5 ml, 5 g/125 ml, 4 g/50 ml;

Thuốc mỡ dùng ngoài 5%, tuýp 3 g, 15 g; Thuốc mỡ tra mắt 3%, tuýp 4,5 g;

Kem dùng ngoài 5%, tuýp 2 g, 10 g.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Aciclovir (acycloguanosin) là một purin nucleosid tổng hợp, có tác dụng chống virus *Herpes simplex* và *Varicella zoster*. Để có tác dụng, aciclovir phải được phosphoryl hóa thành dạng có hoạt tính là aciclovir triphosphat. Đầu tiên, aciclovir được chuyển thành aciclovir monophosphat nhờ enzym của virus là thymidin kinase, sau đó chuyển tiếp thành aciclovir diphosphat nhờ enzym của tế bào là guanylat kinase và cuối cùng thành aciclovir triphosphat bởi một số enzym khác của tế bào (như phosphoglycerat kinase,

pyruvat kinase, phospho-enolpyruvate carboxykinase). Aciclovir triphosphat ức chế sự tổng hợp ADN và sự nhân lên của virus bằng cách ức chế enzym ADN polymerase cũng như sự gắn kết vào ADN của virus, mà không ảnh hưởng gì đến chuyển hóa của tế bào bình thường. Trong tế bào không nhiễm virus *Herpes, in vitro*, aciclovir chỉ được các enzym tế bào (vật chủ) phosphoryl hóa với lượng tối thiểu. Aciclovir cũng được chuyển đổi thành aciclovir triphosphat bằng một số cơ chế khác vì thuốc có tác dụng đối với một số virus không có thymidin kinase (thí dụ virus *Epstein-Barr, Cytomegalovirus*). Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy aciclovir triphosphat được sản xuất ra ở nồng độ thấp thông qua các enzym phosphoryl hóa chưa được xác định của tế bào bị nhiễm *Epstein-Barr* và *Cytomegalovirus*.

Hoạt tính kháng virus *Epstein-Barr* của acyclovir có thể do ADN polymerase của virus tăng nhạy cảm bị ức chế với nồng độ thấp của aciclovir triphosphat (được tạo ra do enzym tế bào phosphoryl hóa). Hoạt tính kháng *Cytomegalovirus* ở người có thể do ức chế tổng hợp polypeptid đặc hiệu của virus; ức chế này đòi hỏi nồng độ cao aciclovir hoặc aciclovir triphosphat *in vitro*.

Cơ chế tác dụng chống lại các virus nhạy cảm khác như *Epstein-Barr* và *Cytomegalovirus* vẫn chưa được rõ, cần nghiên cứu thêm. Tác dụng của aciclovir mạnh nhất trên virus *Herpes simplex* typ 1 (HSV-1) và kém hơn ở virus *Herpes simplex* typ 2 (HSV-2), virus *Varicella zoster* (VZV), tác dụng yếu nhất trên *Epstein Barr* và *Cytomegalovirus* (CMV). Aciclovir không có tác dụng chống lại các virus tiềm ẩn, nhưng có một vài bằng chứng cho thấy thuốc ức chế virus *Herpes simplex* tiềm ẩn ở giai đoạn đầu tái hoạt động. Kháng thuốc: *In vitro* và *in vivo*, virus *Herpes simplex* kháng aciclovir tăng lên, do xuất hiện thể đột biến thiếu hụt thymidin kinase của virus, là enzym cần thiết để aciclovir chuyển thành dạng có hoạt tính. Cũng có cơ chế kháng thuốc khác là do sự thay đổi đặc tính của thymidin kinase hay giảm nhạy cảm với ADN polymerase của virus. Kháng aciclovir do thiếu hụt thymidin kinase có thể gây kháng chéo với các thuốc kháng virus khác cũng được phosphoryl hóa bởi enzym này, như brivudin, idoxuridin và ganciclovir.

Virus kháng thuốc trở thành một vấn đề đối với người bệnh suy giảm miễn dịch. Đặc biệt người bệnh AIDS hay bị nhiễm virus *Herpes simplex* kháng aciclovir ở da, niêm mạc.

Dược động học

Aciclovir hấp thu kém qua đường uống. Sinh khả dụng đường uống khoảng 10 - 20%. Thức ăn không làm ảnh hưởng đến hấp thu của thuốc. Aciclovir phân bố rộng trong dịch cơ thể và các cơ quan như: Não, thận, phổi, ruột, gan, lách, cơ, tử cung, niêm mạc và dịch âm đạo, nước mắt, thủy dịch, tinh dịch, dịch não tủy. Sau khi tiêm tĩnh mạch dạng muối natri của aciclovir, nồng độ thuốc trong dịch não tủy đạt được khoảng 50% nồng độ thuốc trong huyết tương. Liên kết với protein thấp (9 - 33%). Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết thanh sau khi uống từ 1,5 - 2 giờ.

Ở người bệnh chức năng thận bình thường, nửa đời thải trừ khoảng 2 - 3 giờ; ở người bệnh suy thận mạn trị số này tăng và có thể đạt tới 19,5 giờ ở bệnh nhân vô niệu. Trong thời gian thẩm phân máu, nửa đời thải trừ giảm xuống còn 5,7 giờ và khoảng 60% liều aciclovir được đào thải trong quá trình thẩm phân.

Probenecid làm tăng nửa đời và AUC của aciclovir.

Aciclovir qua được hàng rào nhau thai và phân bố được vào sữa mẹ với nồng độ gấp 3 lần trong huyết thanh mẹ. Thuốc cũng được chuyển hóa một phần qua gan thành 9-carboxymethoxymethylguanine (CMMG) và một lượng nhỏ 8-hydroxy-9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine.

Aciclovir được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng không đổi qua lọc cầu thận và bài tiết ống thận. Khoảng 2% tổng liều thải trừ

qua phân. Phần lớn liều tĩnh mạch đơn được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không đổi trong vòng 24 giờ. Ở người lớn có chức năng thận bình thường, khoảng 30 - 90% liều tĩnh mạch đơn thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không đổi trong vòng 72 giờ, xấp xỉ 8 - 14% và dưới 0,2% thải trừ qua nước tiểu ở dạng CMMG và 8-hydroxy-9-(2-hydroxy- ethoxymethyl)guanin (tương ứng). Aciclovir được thải khi thẩm phán máu.

Aciclovir thường được hấp thu rất ít khi bôi trên da lành, nhưng có thể tăng lên khi thay đổi công thức bào chế. Aciclovir dùng dưới dạng thuốc mỡ tra mắt 3% đạt được nồng độ tương đối cao trong thủy dịch nhưng lượng hấp thu vào máu không đáng kể.

Chỉ định

Điều trị nhiễm virus *Herpes simplex* (typ 1 và 2) lây dầu và tái phát ở niêm mạc - da (viêm miệng - lợi, viêm bộ phận sinh dục), viêm não - màng não, ở mắt (viêm giác mạc).

Dự phòng nhiễm HSV ở niêm mạc - da bị tái phát ít nhất 6 lần/năm, ở mắt (viêm giác mạc tái phát sau 2 lần/năm) hoặc trường hợp phải phẫu thuật ở mắt.

Nhiễm virus *Varicella Zoster*:

Zona, dự phòng biến chứng mắt do Zona mắt. Thủy đậu ở người mang thai: Bệnh xuất hiện 8 - 10 ngày trước khi đẻ.

Thủy đậu sơ sinh.

Sơ sinh trước khi phát bệnh: Khi mẹ bị thủy đậu 5 ngày trước và 2 ngày sau khi đẻ.

Thủy đậu nặng ở trẻ dưới 1 tuổi.

Thủy đậu có biến chứng, đặc biệt viêm phổi do thủy đậu.

Chống chỉ định

Chống chỉ định dùng aciclovir cho người bệnh mẫn cảm với thuốc.

Thận trọng

Thận trọng với người suy thận, liều dùng phải điều chỉnh theo độ thanh thải creatinin. Tiêm truyền tĩnh mạch chậm, với thời gian ít nhất 1 giờ để tránh kết tủa aciclovir trong thận. Tránh tiêm nhanh hoặc tiêm với một lượng lớn. Cần cho đủ nước. Nguy cơ suy thận tăng lên, nếu dùng đồng thời với các thuốc độc với thận.

Điều trị tiêm truyền tĩnh mạch liều cao có thể gây tăng creatinin huyết thanh có hồi phục, đặc biệt với người bệnh mất nước, dễ làm tăng kết tủa aciclovir trong ống thận.

Tiêm tĩnh mạch aciclovir có thể gây các biểu hiện bệnh não. Phải thận trọng khi tiêm cho người có bệnh về hệ thần kinh, gan, thận, rối loạn điện giải, trạng thái thiếu oxygen. Phải thận trọng khi dùng cho người đã có phản ứng thần kinh khi dùng các thuốc độc cho tế bào hoặc đã tiêm methotrexat vào ống tuy hoặc interferon.

Thời kỳ mang thai

Chỉ nên dùng aciclovir cho người mang thai khi lợi ích điều trị hơn hấn rủi ro có thể xảy ra với bào thai.

Thời kỳ cho con bú

Aciclovir được bài tiết qua sữa mẹ khi dùng đường uống, tuy nhiên chưa có ghi nhận về tác dụng có hại cho trẻ bú mẹ khi người mẹ đang dùng aciclovir. Nên thận trọng khi dùng thuốc đối với người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR thường hiếm gặp sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch aciclovir.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tại chỗ tiêm: Thường do thuốc tiêm ra ngoài tĩnh mạch, gây viêm và hoại tử mô.

Hiem gặp, ADR < 1/1 000

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng, chán ăn, rối loạn tiêu hóa (khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch).

Huyết học: Thiếu máu, giảm bạch cầu, viêm hạch bạch huyết, giảm tiểu cầu. Ban xuất huyết giảm tiểu cầu, hội chứng tan huyết tăng urê máu, đôi khi dẫn đến tử vong đã từng xảy ra ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch dùng liều cao aciclovir.

Thần kinh trung ương: Đau đầu, chóng mặt, hành vi kích động. Ít gặp là các phản ứng thần kinh hoặc tâm thần (ngủ lịm, run, lẩn, áo giác, cơn động kinh).

Da: Phát ban, ngứa, mày đay.

Các phản ứng khác: Sốt, đau, test gan tăng, viêm gan, vàng da, đau cơ, phù mạch, rụng tóc. Thuốc có thể kết tủa ở ống thận khi tiêm tĩnh mạch, dẫn đến suy thận cấp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR thường hiếm xảy ra và nhẹ, tự hết. Nếu các triệu chứng nặng (lú lẫn, hôn mê ở người suy thận), phải ngừng thuốc ngay. Diễn biến thường tốt sau khi ngừng thuốc, ít khi phải thẩm phán máu.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị bằng aciclovir phải được bắt đầu càng sớm càng tốt khi có dấu hiệu và triệu chứng của bệnh.

Uống: Liều uống thay đổi tùy theo chỉ định:

Điều trị nhiễm *Herpes simplex* tiên phát bao gồm cả *Herpes* sinh dục: Liều thông thường uống 200 mg/lần ngày uống 5 lần, cách nhau 4 giờ. Uống trong 5 - 10 ngày.

Nếu suy giảm miễn dịch nặng hoặc hấp thu kém: 400 mg/lần ngày 5 lần, dùng trong 5 ngày.

Loại bỏ tái phát ở người có khả năng miễn dịch (ít nhất có 6 lần tái phát/năm): Uống 800 mg/ngày chia làm 2 hoặc 4 lần. Liệu pháp điều trị phải ngừng sau 6 - 12 tháng để đánh giá kết quả.

Nếu tái phát thưa (< 6 lần/năm), chỉ nên điều trị đợt tái phát: 200 mg/lần, ngày uống 5 lần, uống trong 5 ngày. Bắt đầu uống khi có triệu chứng tiến triển.

Dự phòng HSV ở người suy giảm miễn dịch: 200 - 400 mg/lần, uống 4 lần mỗi ngày.

Nhiễm HSV ở mắt:

Điều trị viêm giác mạc: 400 mg/lần ngày uống 5 lần, uống trong 10 ngày.

Dự phòng tái phát, viêm giác mạc: (sau 3 lần tái phát/năm): 800 mg/ngày chia làm 2 lần. Đánh giá lại sau 6 - 12 tháng điều trị.

Trường hợp phải phẫu thuật mắt: 800 mg/ngày, chia làm 2 lần.

Thủy đậu: 800 mg/lần, 4 hoặc 5 lần/ngày. Uống trong 5 - 7 ngày.

Zona: Người lớn, 800 mg/lần, 5 lần/ngày, uống trong 5 - 10 ngày.

Trẻ em: 2 tuổi hoặc trên 2 tuổi: Liều như người lớn. Dưới 2 tuổi: dùng 1/2 liều người lớn.

Thủy đậu: Trên 2 tuổi: 20 mg/kg, tối đa 800 mg/lần, uống 4 lần/ngày. Uống trong 5 ngày.

Hoặc dưới 2 tuổi: 200 mg/lần, 4 lần mỗi ngày.

2 - 5 tuổi: 400 mg/lần, 4 lần/ngày.

6 tuổi và trên 6 tuổi: 800 mg/lần, 4 lần mỗi ngày.

Tiêm truyền tĩnh mạch: Dưới dạng muối natri trong 1 giờ.

Liều được tính theo dạng base. 1,1 g aciclovir natri tương đương khoảng 1 g aciclovir. Dung dịch để truyền thường được pha để có nồng độ khoảng 5 mg/ml (0,5%).

Ở người béo phì, liều phải tính theo cân nặng lý tưởng để tránh quá liều.

Người lớn:

Nhiễm HSV ở người suy giảm miễn dịch, herpes sinh dục khởi đầu nặng hoặc dự phòng nhiễm HSV ở người suy giảm miễn dịch: 5 mg/kg/lần, cách 8 giờ/lần. Điều trị từ 5 - 7 ngày.

Viêm não do HSV: 10 mg/kg/lần, cách 8 giờ /lần. Điều trị trong 10 ngày.

Nhiễm VZV: Ở người có khả năng miễn dịch: 5 mg/kg/lần, cách 8 giờ/lần; Ở người suy giảm miễn dịch: 10 mg/kg/lần, cách 8 giờ/lần; Ở phụ nữ mang thai: 15 mg/kg/lần, cách 8 giờ/lần.

Trẻ em:

3 tháng - 12 tuổi: Liều thường tính theo diện tích cơ thể. Một liệu trình thường kéo dài từ 5 - 10 ngày.

Nhiễm HSV (trù viêm não - màng não) và VZV ở người có khả năng miễn dịch: 250 mg/m², cách 8 giờ/lần (khoảng 10 mg/kg/lần, cách 8 giờ/lần). Viêm não - màng não HSV hoặc nhiễm VZV nặng ở trẻ suy giảm miễn dịch: 500 mg/m², cách 8 giờ/lần (khoảng 20 mg/kg/lần, cách 8 giờ/lần).

Trẻ sơ sinh cho tới 3 tháng tuổi:

Nhiễm HSV: 10 mg/kg/lần cách 8 giờ/lần. Điều trị trong 7 - 10 ngày.

Nhiễm HSV lan tỏa: 20 mg/kg/lần, cách 8 giờ/lần, cho trong 14 ngày. Nếu có tổn thương thần kinh, kéo dài tới 21 ngày.

Nhiễm VZV: 20 mg/kg/lần, cách 8 giờ/lần. Điều trị ít nhất 7 ngày.

Thuốc mỡ aciclovir:

Điều trị nhiễm *Herpes simplex* môi và sinh dục khởi phát và tái phát. Cần điều trị càng sớm càng tốt. Nhiễm ở miệng hoặc âm đạo, cần thiết phải dùng điều trị toàn thân (uống). Với *Herpes zoster* cũng cần phải điều trị toàn thân.

Cách dùng thuốc mỡ: Bôi lên vị trí tổn thương cách 4 giờ một lần (5 đến 6 lần mỗi ngày) trong 5 đến 7 ngày, bắt đầu ngay từ khi xuất hiện triệu chứng.

Thuốc mỡ tra mắt: Ngày bôi 5 lần (tiếp tục ít nhất 3 ngày sau khi đã dùng liều điều trị).

Với người bệnh suy thận:

Liều thông thường	Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều điều chỉnh
200 mg, cách nhau 4 giờ/lần, 5 lần/ngày	> 10 0 - 10	Không cần điều chỉnh 200 mg, cách nhau 12 giờ
400 mg, cách nhau 12 giờ/lần	> 10 0 - 10	Không cần điều chỉnh 200 mg, cách nhau 12 giờ
800 mg, cách nhau 4 giờ/lần, 5 lần/ngày	> 25 10 - 25 0 - 10	Không cần điều chỉnh liều 800 mg, cách nhau 8 giờ/lần 800 mg, cách nhau 12 giờ/lần

Uống: Liều và số lần uống phải thay đổi tùy theo mức độ tổn thương thận.

Điều chỉnh liều uống ở người suy thận:

Thẩm phân máu: Bổ sung 1 liều ngay sau mỗi lần thẩm phân máu.

Liều uống với người bệnh suy thận kèm nhiễm HIV như sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Cách dùng
> 80	Không điều chỉnh liều
50 - 80	200 - 800 mg, cách nhau 6 - 8 giờ
25 - 50	200 - 800 mg, cách nhau 8 - 12 giờ
10 - 25	200 - 800 mg, cách nhau 12 - 24 giờ
< 10	200 - 400 mg, cách nhau 24 giờ

Tiêm truyền tĩnh mạch:

Liều tiêm truyền tĩnh mạch ở người suy thận như sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Cách dùng
25 - 50	5 - 10 mg/kg, cách nhau 12 giờ
10 - 25	5 - 10 mg/kg, cách nhau 24 giờ
< 10	2,5 - 5 mg/kg, cách nhau 24 giờ

Liều tiêm truyền tĩnh mạch ở người suy thận kèm nhiễm HIV như sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Cách dùng
> 50	Không điều chỉnh liều
10 - 50	5 mg/kg, cách nhau 12 - 24 giờ
< 10	2,5 mg/kg, cách nhau 24 giờ

Thẩm phân máu: Liều 2,5 - 5 mg/kg thể trọng, 24 giờ một lần, sau khi thẩm phân.

Siêu lọc máu động - tĩnh mạch hoặc tĩnh - tĩnh mạch liên tục: Liều như đối với trường hợp độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút.

Thời gian tiêm truyền: Phải tiêm tĩnh mạch chậm ít nhất 1 giờ để tránh kết tủa aciclovir trong thận.

Pha dung dịch tiêm truyền:

Bột pha tiêm aciclovir natri được hòa tan trong nước cất pha tiêm hoặc dung dịch tiêm truyền natri clorid 0,9% để được dung dịch chứa 25 mg/ml hoặc 50 mg/ml. Pha loãng thêm để được dung dịch có nồng độ aciclovir không lớn hơn 7 mg/ml (0,5%) để truyền. Nếu nồng độ aciclovir > 10 mg/ml sẽ tăng nguy cơ viêm tĩnh mạch. Theo liều lượng cần dùng, chọn số lượng và lọ thuốc có hàm lượng thích hợp. Pha thuốc trong thể tích dịch truyền cần thiết và lắc nhẹ cho đến khi tan hoàn toàn.

Trong quá trình chuẩn bị và hòa tan dung dịch, cần phải tiến hành trong điều kiện hoàn toàn vô khuẩn, và chỉ pha trước khi sử dụng và không sử dụng phần dung dịch đã pha không dùng hết.

Nếu thấy có vẩn hoặc tủa trong dung dịch trước hoặc trong khi tiêm truyền thì phải hủy bỏ.

Tương tác thuốc

Probenecid làm tăng nửa đời trong huyết tương và AUC của aciclovir, làm giảm thải trừ qua nước tiểu và độ thanh thải của aciclovir.

Dùng đồng thời zidovudin và aciclovir có thể gây trạng thái ngủ lịm và lơ mơ. Cần theo dõi sát người bệnh khi phối hợp.

Interferon làm tăng tác dụng chống virus HSV-1 *in vitro* của aciclovir. Tuy nhiên tương tác trên lâm sàng vẫn chưa rõ.

Amphotericin B và ketoconazol làm tăng hiệu lực chống virus của aciclovir.

Dùng aciclovir tiêm phải thận trọng với người bệnh đã dùng methotrexat vào ống tuy sống.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở 15 - 25 °C, tránh ẩm và ánh sáng.

Tương kỵ

Tương kỵ với các chế phẩm của máu và dung dịch chứa protein.

Aciclovir tương kỵ với foscarnet.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Ở người suy thận khi dùng aciclovir tiêm tĩnh mạch liều quá cao đã thấy ý thức thay đổi từ lú lẫn, ảo giác đến hôn mê. Tiền triễn thường tốt sau khi ngừng thuốc và làm thẩm tách máu.

Tiêu tĩnh mạch liều duy nhất 80 mg/kg chưa gây ra triệu chứng quá liều.

Xử trí: Thảm phân máu người bệnh cho đến khi chức năng thận phục hồi, ngừng thuốc, cho truyền nước và điện giải.

Thông tin qui chế

Aciclovir 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

Aciherpin; Acirax; Aclocivis; Aclovia; Acrov; Acyacy 800; Acymess; Acytomaxi; Acyvir; Agiclovir; Amclovir; Avir; Avirclem; Avirtab; Azalovir; Azein; Azooba; Beevirutal; Bondaxil; Cadirovib; Clovir; Cloviracinob; Cream Ikovir; Cyclolife; Daehwa Acyclovir; Declovir; Dovirex; Ficyc; Herperax; Herpevir; Hutevir; Ikovir; Ilpobio; Kem Zonaarme; Kemivir; Kukje Axyvax Tab.; Lacovir; Lovir; Mediclovir; Mediplex; Medskin acyclovir; Medskin Clovir; Mibeviru; NDC-Aciclovir 200; Newgenacyclovir; Op. Viran; Opelovax; Osafovir; Protoflam 200; Raneasin Tab.; Santovir; Vaxcilor ointment; Virless; Virupos; Wooridul Acyclovir; Y.P.Acylovir Tab; Zovirax; Zovitit; Zoylin.

ACID ACETYLSALICYLIC (Aspirin)

Tên chung quốc tế: Acetylsalicylic acid.

Mã ATC: A01AD05, B01AC06, N02BA01.

Loại thuốc: Thuốc giảm đau salicylat; thuốc hạ sốt; thuốc chống viêm không steroid; thuốc ức chế kết tập tiểu cầu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 325 mg, 500 mg, 650 mg.

Viên nén nhai được: 75 mg, 81 mg.

Viên nén giải phóng chậm (viên bao tan trong ruột): 81 mg, 162 mg, 165 mg, 325 mg, 500 mg, 650 mg, 975 mg.

Viên nén bao phim: 325 mg, 500 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Acid acetylsalicylic (aspirin) có tác dụng giảm đau, hạ nhiệt và chống viêm. Nói chung, cơ chế tác dụng của aspirin cũng tương tự như các thuốc chống viêm không steroid khác. Thuốc ức chế enzym cyclooxygenase (COX), dẫn đến ức chế tổng hợp prostaglandin, thromboxan và các sản phẩm khác như prostacyclin của cyclooxygenase. Có hai loại enzym COX: COX-1 thường được tìm thấy trong các mô tế bào bình thường của cơ thể (COX-1 duy trì bình thường niêm mạc dạ dày; chức năng thận và tiểu cầu) trong khi COX-2 chủ yếu thấy ở vị trí viêm, bị kích thích tăng tạo prostaglandin do các cytokin và trung gian hóa học của quá trình viêm. Cơ chế ức chế enzym COX của aspirin khác biệt hẳn so với các thuốc chống viêm không steroid khác. Aspirin gắn cộng tri với cả hai loại COX dẫn đến ức chế không đảo ngược hoạt tính của enzym này, do đó thời gian tác dụng của aspirin liên quan đến tốc độ vòng chuyển hóa của cyclooxygenase. Còn với các thuốc chống viêm không steroid khác, do chỉ ức chế cạnh tranh tại vị trí tác dụng của COX, thời gian tác dụng sẽ liên quan trực tiếp đến thời gian thuốc tồn tại trong cơ thể.

Aspirin có tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu. Cơ chế do ức chế COX của tiểu cầu dẫn đến ức chế tổng hợp thromboxan A₂ là chất gây kết tập tiểu cầu. Tiểu cầu là tế bào không có nhân, không có khả năng tổng hợp COX mới, do đó không giống như các thuốc chống viêm không steroid khác, aspirin ức chế không thuận nghịch

kết tập tiểu cầu, tác dụng này kéo dài suốt đời sống của tiểu cầu (8 - 11 ngày). Tác dụng ức chế thromboxan A₂ xảy ra nhanh và không liên quan đến nồng độ aspirin trong huyết thanh có thể vì COX trong tiểu cầu đã bị bất hoạt trước khi vào tuần hoàn toàn thân. Tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu có tính chất tích lũy khi sử dụng các liều lặp lại. Liều aspirin 20 - 50 mg/ngày có thể hầu như ức chế hoàn toàn sự tổng hợp thromboxan của tiểu cầu trong vài ngày. Liều cao 100 - 300 mg có thể ngay tức thì cho tác dụng ức chế tối đa.

Aspirin còn ức chế sản sinh prostaglandin ở thận. Sự sản sinh prostaglandin ở thận ít quan trọng về mặt sinh lý với người bệnh có thận bình thường, nhưng có vai trò rất quan trọng trong duy trì lưu thông máu qua thận ở người suy thận mạn tính, suy tim, suy gan, hoặc có rối loạn về thể tích huyết tương. Ở những người bệnh này, tác dụng ức chế tổng hợp prostaglandin ở thận của aspirin có thể dẫn đến suy thận cấp tính, giữ nước và suy tim cấp tính.

Dược động học

Khi uống, aspirin được hấp thu nhanh từ đường tiêu hóa. Một phần aspirin được thủy phân thành salicylat trong thành ruột. Sau khi vào tuần hoàn, phần aspirin còn lại cũng nhanh chóng chuyên thành salicylat, tuy nhiên trong 20 phút đầu sau khi uống, aspirin vẫn giữ nguyên dạng trong huyết tương. Cả aspirin và salicylat đều có hoạt tính nhưng chỉ aspirin có tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu.

Aspirin gắn protein huyết tương với tỷ lệ từ 80 - 90% và được phân bố rộng, với thể tích phân bố ở người lớn là 170 ml/kg. Khi nồng độ thuốc trong huyết tương tăng, có hiện tượng bão hòa vị trí gắn protein huyết tương và tăng thể tích phân bố. Salicylat cũng gắn nhiều với protein huyết tương và phân bố rộng trong cơ thể, vào được trong sữa mẹ và qua được hàng rào nhau thai.

Salicylat được thanh thải chủ yếu ở gan, với các chất chuyển hóa là acid salicyluric, salicyl phenolic glucuronid, salicylic acyl glucuronid, acid gentisuric. Các chất chuyển hóa chính là acid salicyluric và salicyl phenolic glucuronid dễ bị bão hòa và được động theo phương trình Michaelis-Menten, các chất chuyển hóa còn lại theo động học bậc 1, dẫn đến kết quả tại trạng thái cân bằng, nồng độ salicylat trong huyết tương tăng không tuyến tính với liều. Sau liều 325 mg aspirin, thải trừ tuân theo động học bậc 1 và nửa đời của salicylat trong huyết tương là khoảng 2 - 3 giờ; với liều cao aspirin, nửa đời có thể tăng đến 15 - 30 giờ. Salicylat cũng được thải trừ dưới dạng không thay đổi qua nước tiểu, lượng thải trừ tăng theo liều dùng và phụ thuộc pH nước tiểu; khoảng 30% liều dùng thải trừ qua nước tiểu kiềm hóa so với chỉ 2% thải trừ qua nước tiểu acid hóa. Thải trừ qua thận liên quan đến các quá trình lọc cầu thận, thải trừ tích cực qua ống thận và tái hấp thu thụ động qua ống thận. Salicylat có thể được thải qua thảm tách máu.

Chỉ định

Aspirin được chỉ định để giảm các cơn đau nhẹ và vừa, đồng thời giảm sốt. Vì có tỷ lệ cao về tác dụng phụ đến đường tiêu hóa, nên aspirin hay được thay thế bằng paracetamol, dung nạp tốt hơn.

Aspirin cũng được sử dụng trong chứng viêm cấp và mạn như viêm khớp dạng thấp, viêm khớp dạng thấp thiếu niên, viêm (thoái hóa) xương khớp và viêm đốt sống dạng thấp.

Nhờ tác dụng chống kết tập tiểu cầu, aspirin được sử dụng trong một số bệnh lý tim mạch như đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim và dự phòng biến chứng tim mạch ở các bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao. Thuốc cũng được sử dụng trong điều trị và dự phòng một số bệnh lý mạch não như đột quỵ. Aspirin được chỉ định trong điều trị hội chứng Kawasaki vì có tác dụng chống viêm, hạ sốt và chống huyết khối.

Chóng chỉ định

Do nguy cơ dị ứng chéo, không dùng aspirin cho người đã có triệu chứng hen, viêm mũi hoặc mày đay khi dùng aspirin hoặc những thuốc chống viêm không steroid khác trước đây. Người có tiền sử bệnh hen không được dùng aspirin, do nguy cơ gây hen thông qua tương tác với cân bằng prostaglandin và thromboxan. Những người không được dùng aspirin còn gồm người có bệnh ứa chảy máu, giảm tiêu cầu, loét dạ dày hoặc tá tràng đang hoạt động, suy tim vừa và nặng, suy gan, suy thận, đặc biệt người có tốc độ lọc cầu thận dưới 30 ml/phút và xơ gan.

Thận trọng

Cần thận trọng khi điều trị đồng thời với thuốc chống đông máu hoặc khi có nguy cơ chảy máu khác. Không kết hợp aspirin với các thuốc kháng viêm không steroid và các glucocorticoid. Khi điều trị cho người bị suy tim nhẹ, bệnh thận hoặc bệnh gan, đặc biệt khi dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu, cần quan tâm xem xét cẩn thận nguy cơ giữ nước và nguy cơ giảm chức năng thận.

Ở trẻ em, khi dùng aspirin đã gây ra 1 số trường hợp hội chứng Reye, vì vậy cần hạn chế hoàn toàn chỉ định aspirin cho trẻ em dưới 16 tuổi chỉ trừ một số trường hợp như bệnh Kawasaki, viêm khớp dạng thấp thiếu niên, bệnh Still.

Người cao tuổi có thể dễ bị nhiễm độc aspirin, có khả năng do giảm chức năng thận. Cần phải dùng liều thấp hơn liều thông thường dùng cho người lớn.

Thời kỳ mang thai

Aspirin ức chế cyclooxygenase và sự sản sinh prostaglandin; điều này quan trọng với sự đóng ống động mạch. Aspirin còn ức chế co bóp tử cung, do đó gây trì hoãn chuyển dạ. Tác dụng ức chế sản sinh prostaglandin có thể dẫn đến đóng sớm ống động mạch trong tử cung, với nguy cơ nghiêm trọng tăng huyết áp động mạch phổi và suy hô hấp sơ sinh. Nguy cơ chảy máu tăng lên ở cả mẹ và thai nhi, vì aspirin ức chế kết tập tiểu cầu ở mẹ và thai nhi. Do đó, không được dùng aspirin trong 3 tháng cuối cùng của thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Aspirin vào trong sữa mẹ, nhưng với liều điều trị bình thường có rất ít nguy cơ xảy ra tác dụng có hại ở trẻ bú sữa mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR phổ biến nhất liên quan đến hệ tiêu hóa, thần kinh và cầm máu.

Tần số ADR phụ thuộc vào liều. Có tới 5% tổng số người được điều trị có ADR. Thường gặp nhất là triệu chứng tiêu hóa (4%) và ở liều cao (trên 3 g một ngày), tỷ lệ người có ADR là trên 50% tổng số người được điều trị.

Thường gặp, ADR >1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, khó tiêu, khó chịu ở thượng vị, ợ nóng, đau dạ dày, loét dạ dày - ruột.

TKTW: Mệt mỏi.

Da: Ban, mày đay.

Huyết học: Thiếu máu tan máu.

Thần kinh - cơ và xương: Yếu cơ. Hô hấp: Khó thở.

Khác: Sốc phản vệ.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100

TKTW: Mất ngủ, bồn chồn, cáu gắt.

Nội tiết và chuyển hóa: Thiếu sắt.

Huyết học: Chảy máu ản, thời gian chảy máu kéo dài, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu.

Gan: Độc hại gan.

Thân: Suy giảm chức năng thận.

Hô hấp: Co thắt phế quản.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

ADR trên hệ thần kinh trung ương có thể hồi phục hoàn toàn trong vòng 2 - 3 ngày sau khi ngừng thuốc. Nếu có các triệu chứng chóng mặt, ù tai, giảm thính lực hoặc thương tổn gan, phải ngừng thuốc. Ở người cao tuổi, nên điều trị với liều aspirin thấp nhất có hiệu lực và trong thời gian ngắn nhất có thể được. Điều trị sóc phản vệ do aspirin với liệu pháp giống như khi điều trị các phản ứng phản vệ cấp tính. Adrenalin là thuốc chọn lọc và thường kiểm soát dễ dàng chứng phù mạch và mày đay.

Liều lượng và cách dùng

Người lớn

Giảm đau/giảm sốt: Uống 300 - 900 mg, lặp lại sau mỗi 4 - 6 giờ nếu cần, tối đa là 4 g/ngày.

Chóng viêm (viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp): Trong trường hợp viêm cấp có thể dùng liều 4 - 8 g/ngày, chia làm nhiều liều nhỏ. Nồng độ salicylat trong huyết tương tối ưu để chống viêm là 150 - 300 microgam/ml, tuy nhiên ngay từ mức nồng độ này, đã có bệnh nhân gặp biểu hiện của độc tính như ù tai. Trong trường hợp mạn tính, liều đến 5,4 g/ngày, chia làm nhiều liều nhỏ là đủ hiệu lực điều trị.

Úc chế kết tập tiểu cầu: Trong trường hợp dự phòng dài hạn biến chứng tim mạch trên bệnh nhân nguy cơ cao, dùng liều 75 - 150 mg/ngày. Trong trường hợp cấp tính, cần sử dụng ngay trong phác đồ trị liệu ban đầu như nhồi máu cơ tim, nhồi máu não, cơn đau thắt ngực không ổn định, dùng liều nạp 150 - 300 mg.

Trẻ em:

Chỉ định rất hạn chế vì nguy cơ hội chứng Reye.

Chóng viêm khớp dạng thấp thiếu niên: Trẻ cân nặng dưới 25 kg uống liều ban đầu 60 - 130 mg/kg/ngày, chia làm nhiều liều nhỏ (5 - 6 lần); trẻ nặng hơn có thể bắt đầu bằng liều 2,4 - 3,6 g/ngày. Liều duy trì thường dùng là 80 - 100 mg/kg/ngày, một số trẻ có thể cần đến liều 130 mg/kg/ngày. Tuy nhiên, do nguy cơ độc tính, trẻ cân nặng trên 25 kg không nên dùng liều quá 100 mg/kg/ngày. Bệnh Kawasaki:

Trong giai đoạn đầu có sốt: Theo phác đồ của Mỹ, uống aspirin trung bình 100 mg/kg/ngày (80 - 120 mg/kg/ngày), chia làm 4 lần, trong 14 ngày hoặc cho tới khi hết viêm. Cần điều chỉnh liều để đạt và duy trì nồng độ salicylat từ 20 - 30 mg/100 ml huyết tương. Theo phác đồ của Anh, liều ban đầu thấp hơn (30 - 50 mg/kg/ngày chia làm 4 lần đối với trẻ trên 1 tháng, và 32 mg/kg/ngày chia làm 4 lần đối với trẻ sơ sinh).

Trong giai đoạn dưỡng bệnh: Uống 3 - 5 mg/kg/ngày (uống 1 lần). Nếu không có bất thường ở động mạch vành thì thường phải tiếp tục điều trị tối thiểu 8 tuần. Nếu có bất thường tại động mạch vành, phải tiếp tục điều trị ít nhất 1 năm, kể cả khi bất thường đó đã thoái lui. Trái lại nếu bất thường tồn tại dai dẳng, thì phải điều trị lâu hơn nữa.

Tương tác thuốc

Nói chung nồng độ salicylat trong huyết tương ít bị ảnh hưởng bởi các thuốc khác, nhưng việc dùng đồng thời với aspirin làm giảm nồng độ của indomethacin, naproxen, và fenoprofen. Tương tác của aspirin với warfarin làm tăng nguy cơ chảy máu, và với methotrexat, thuốc hạ glucose máu sulphonylurê, phenytoin, acid valproic làm tăng nồng độ thuốc này trong huyết thanh và tăng độc tính. Tương tác khác của aspirin gồm sự đối kháng với natri niệu do spironolacton và sự phong bế vận chuyển tích cực của penicilin từ dịch não - tuy vào máu. Aspirin làm giảm tác dụng các thuốc acid uric niệu như probenecid và sulphinpyrazol.

Độ ổn định và bảo quản

Cần bảo quản aspirin ở nơi khô và mát. Trong không khí ẩm, thuốc thủy phân dần dần thành acid salicylic và acetic và có mùi giống như

giảm; nhiệt làm tăng tốc độ thủy phân. Bảo quản thuốc đạn trong tủ lạnh, không để đóng băng. Không dùng nếu thuốc có mùi giống như giấm mạnh.

Tương kỵ

Trong dung dịch nước hoặc nước ethanol, aspirin thủy phân thành acid salicylic và acetic, tốc độ thủy phân tăng lên ở nhiệt độ cao và phụ thuộc vào pH.

Quá liều và xử trí

Điều trị quá liều salicylat gồm:

Làm sạch dạ dày bằng cách gây nôn (chú ý cẩn thận để không hít vào) hoặc rửa dạ dày, cho uống than hoạt tính. Theo dõi và nâng đỡ các chức năng cần thiết cho sự sống. Điều trị sốt cao; truyền dịch, chất điện giải, hiệu chỉnh mất cân bằng acid-base; điều trị chứng tích ceton; giữ nồng độ glucose huyết thích hợp.

Theo dõi nồng độ salicylat huyết thanh cho tới khi thấy rõ nồng độ đang giảm tới mức không độc. Khi đã uống một liều lớn dạng thuốc giải phóng nhanh, nồng độ salicylat 500 microgam/ml (50 mg trong 100 ml) 2 giờ sau khi uống cho thấy ngộ độc nghiêm trọng, nồng độ salicylat trên 800 microgam/ml (80 mg trong 100 ml) 2 giờ sau khi uống cho thấy có thể gây chết. Ngoài ra, cần theo dõi trong thời gian dài nếu uống quá liều mức độ lớn, vì sự hấp thu có thể kéo dài; nếu xét nghiệm thực hiện từ khi uống đến trước 6 giờ không cho thấy nồng độ độc salicylat, cần làm xét nghiệm nhắc lại.

Gây bài niệu bằng kiềm hóa nước tiêu để tăng thải trừ salicylat. Tuy vậy, không nên dùng bicarbonat uống, vì có thể làm tăng hấp thu salicylat. Nếu dùng acetazolamid, cần xem xét kỹ tăng nguy cơ nhiễm acid chuyển hóa nghiêm trọng và ngộ độc salicylat (gây nên do tăng thâm nhập salicylat vào não vì nhiễm acid chuyển hóa).

Thực hiện truyền thay máu, thải tách máu, thải tách màng bụng, nếu cần khi quá liều nghiêm trọng.

Theo dõi phổi và co giật và thực hiện liệu pháp thích hợp nếu cần.

Truyền máu hoặc dùng vitamin K nếu cần để điều trị chảy máu.

Thông tin qui chế

Acid acetylsalicylic 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

Ascard-75; Aspecic; Aspilets EC; Aspirin; Aspirin MKP 81; Aspirin pH8; Opeasprin.

ACID AMINOCAPROIC

Tên chung quốc tế: Aminocaproic acid.

Mã ATC: B02AA01.

Loại thuốc: Thuốc kháng tiêu fibrin (Thuốc cầm máu).

Dạng thuốc và hàm lượng

Sirô: 1,25 g/5 ml.

Dung dịch uống: 1,25 g/5 ml.

Viên nén: 500 mg.

Thuốc tiêm để pha truyền tĩnh mạch: 250 mg/ml, lọ 20 ml (5 g).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Acid aminocaproic là một acid monoamino carboxylic tổng hợp, có tác dụng ức chế tiêu cục máu đông (tiêu fibrin), chủ yếu thông qua ức chế các hoạt chất của plasminogen và cũng ức chế tác dụng của plasmin. Khi dùng liều thấp, thuốc ức chế các chất hoạt hóa

plasminogen nên làm giảm chuyên đổi plasminogen thành plasmin (fibrinolysis); chất này là một enzym phân giải các cục fibrin đông và các protein khác của huyết tương bao gồm một số các yếu tố đông máu như yếu tố V, VIII. Khi dùng liều cao, thuốc có tác dụng trực tiếp kháng plasmin, nên đã hủy plasmin gây tiêu cục máu còn dư thừa. *In vitro*, hiệu lực tiêu fibrin của acid aminocaproic bằng khoảng 1/5 đến 1/10 của acid tranexamic.

Dược động học

Hấp thu: Acid aminocaproic hấp thu nhanh và hoàn toàn sau khi uống. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 2 giờ. Uống 5 g, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt trong vòng 1 giờ khoảng 164 microgam/ml. Tiêm tĩnh mạch 1 liều đơn 10 g acid aminocaproic, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt nhất thời 600 microgam/ml. Để duy trì ức chế tăng tiêu fibrin, cần thiết phải có nồng độ thuốc trong huyết tương khoảng 130 microgam/ml. Muốn vậy phải tiêm tĩnh mạch một liều 5 g, sau đó cho truyền tĩnh mạch liên tục 1 - 1,25 g/giờ. Nồng độ thuốc trong huyết tương ở người suy thận nặng cao hơn so với người bình thường.

Phân bố: Sau khi dùng thuốc kéo dài, acid aminocaproic phân bố khắp cơ thể. Thể tích phân bố sau khi uống khoảng 23 lít và sau khi tiêm tĩnh mạch khoảng 30 lít. Thuốc hình như không gắn với protein huyết tương. Không biết thuốc có vào sữa hay không. Thuốc phân tán không chuyển hoá.

Thải trừ: Acid aminocaproic có nửa đời thải trừ cuối khoảng 2 giờ. Thải trừ chủ yếu là qua nước tiểu. Trong một nghiên cứu số lượng nhỏ bệnh nhân cho thấy thuốc thải trừ 40 đến 65% dưới dạng không biến đổi, 11% là chất chuyển hóa acid adipic.

Thuốc có thể loại bỏ bằng thải phân máu và màng bụng.

Chỉ định

Phòng và điều trị chảy máu kết hợp với tiêu fibrin quá mức, thường gặp trong phẫu thuật tim, cắt bỏ tuyến tiền liệt, thận hoặc trong một số bệnh về máu (thiếu máu bất sản); bong rau non, xơ gan, bệnh ung thư, tiêu hủy fibrin niệu.

Điều trị và dự phòng chảy máu nặng ở người bị bệnh ura chảy máu (hemophilia) khi làm các thủ thuật ở miệng hoặc răng.

Dự phòng chảy máu dưới màng nhện tái phát. Trong các tình huống nặng, đe dọa tính mạng, có thể cần phải truyền máu tươi toàn phần, truyền fibrinogen và các biện pháp cấp cứu khác.

Phòng chảy máu trong phù mạch di truyền (tác dụng khiêm tốn).

Chống chỉ định

Đông máu rải rác trong nội mạch.

Mẫn cảm với acid aminocaproic và các thành phần có trong thuốc.

Nguy cơ huyết khối nếu không có liệu pháp heparin.

Dùng thuốc tiêm cho trẻ em non (sản phẩm chứa rượu benzyl).

Thận trọng

Chỉ được dùng acid aminocaproic trong những trường hợp tình trạng lâm sàng cấp tính, đe dọa tính mạng khi chảy máu do tăng hoạt động của hệ thống tiêu fibrin. Chỉ dùng thuốc sau khi kết quả xét nghiệm đã xác định có sự tăng tiêu fibrin. Dùng thuốc này phải kèm với xét nghiệm để xác định mức độ tiêu fibrin hiện có.

Khi không biết chắc chắn nguyên nhân chảy máu là do tiêu fibrin nguyên phát hay là do đông máu nội mạch rải rác thì cần phân biệt rõ trước khi dùng acid aminocaproic. Không được dùng acid aminocaproic trong trường hợp đông máu nội mạch rải rác nếu không kèm liệu pháp heparin.

Dùng thận trọng ở người có bệnh thận, tim và gan, tăng urê huyết. Liệu pháp acid aminocaproic đã từng gây tắc thận do huyết khối trong mao mạch cầu thận hoặc do cục máu đông trong bể thận và niệu quản ở người bệnh bị chảy máu đường tiết niệu trên, vì vậy không dùng thuốc này cho người đái ra máu có

nguồn gốc từ đường tiết niệu trên, trừ khi đã cân nhắc lợi ích lớn hơn thiệt hại có thể gặp.

Nếu có bệnh lý cơ - xương như yếu cơ, đau cơ, mệt nhọc xảy ra ở người bệnh đang dùng acid aminocaproic thì phải xem xét khả năng cơ tim cũng có thể bị thương tổn. Phải theo dõi nồng độ enzym creatin phosphokinase trong huyết thanh của người bệnh đang điều trị dài ngày với thuốc này, nếu thấy tăng rõ, phải ngừng thuốc.

Tránh tiêm tĩnh mạch nhanh do thuốc có thể gây ra hạ huyết áp, chậm nhịp tim hay loạn nhịp tim.

Có thể bị viêm tĩnh mạch huyết khối do tiêm không đúng kỹ thuật. Tuy acid aminocaproic thường được dùng phối hợp cùng với yếu tố đông máu thay thế trong điều trị phẫu thuật ở người bị bệnh ưa chảy máu, nhưng dùng đồng thời như vậy làm tăng nguy cơ huyết khối. Súc miệng bằng acid aminocaproic có thể giảm thiểu biến chứng này khi làm các thủ thuật trong miệng hoặc nhổ răng. Một số nhà huyết học khuyên nên dùng acid aminocaproic 8 giờ sau khi dùng các yếu tố đông máu.

Không dùng đồng thời với phức hợp yếu tố IX hoặc phức hợp kháng ức chế đông máu vì tăng nguy cơ huyết khối.

Thời kỳ mang thai

Acid aminocaproic đã gây quái thai ở chuột. Chưa có số liệu hay nghiên cứu chứng minh tác hại lên thai nhi hay khả năng sinh sản khi dùng thuốc cho phụ nữ mang thai, chỉ dùng thuốc khi đã cân nhắc lợi ích hơn hẳn rủi ro cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết thuốc có bài tiết qua sữa mẹ hay không, cần sử dụng thận trọng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thuốc thường dung nạp tốt, hiếm khi xảy ra ADR nhưng cũng đã thấy ADR do dùng liều cao trên 16 g/ngày và kéo dài.

Toàn thân: Phù, nhức đầu, khó thở.

Phản ứng mẫn cảm: Dị ứng và choáng phản vệ.

Tại chỗ tiêm: Đau và viêm tĩnh mạch.

Tim mạch: Nhịp chậm, hạ huyết áp, huyết khối.

Hệ tiết niệu: Tắc bàng quang do cục máu đông, tăng urê, hiếm thấy bị suy thận.

Tiêu hóa: Đau bụng, ợ cháo, buồn nôn, nôn.

Huyết học: Mất bạch cầu hạt, rối loạn đông máu, giảm tiểu cầu.

Cơ - xương: Tăng creatinin phosphokinase, yếu cơ, bệnh lý cơ, tiêu cơ vân, viêm cơ.

Thần kinh: Lú lẫn, co giật, ảo giác, tăng áp lực nội sọ, đột quy, chóng mặt, ngất.

Hô hấp: Khó thở, ngạt mũi.

Da: Ngứa, ban.

Giác quan: Ù tai, giảm thính lực.

Khi dùng trên 24 g/ngày, thời gian chảy máu bị kéo dài dù không thấy thay đổi đáng kể về chức năng của tiểu cầu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR thường nhẹ, rất hiếm khi phải ngừng thuốc.

Ngừng thuốc rồi điều trị triệu chứng nếu cần. Các ADR thường mất đi sau 1 - 2 ngày ngừng thuốc.

Có thể tránh được các ADR khi điều chỉnh liều. Nếu thấy đau cơ, yếu cơ, cần làm xét nghiệm CPK, nếu thấy tăng cao, có thể phải ngừng thuốc.

Acid aminocaproic có thể loại ra khỏi cơ thể bằng thẩm phân phúc mạc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Acid aminocaproic được dùng theo đường uống hoặc truyền tĩnh mạch. Không được tiêm tĩnh mạch nhanh dung dịch thuốc chưa

pha loãng. Khi truyền, thuốc được pha loãng bằng cách lấy 10 - 20 ml (4 - 5 g) pha trong 250 ml dịch truyền natri clorid 0,9%, glucose 5% hoặc Ringer. Phải kiểm tra bằng mắt, dung dịch phải không được có các hạt nhỏ hoặc biến màu.

Liều lượng:

Hội chứng chảy máu cấp tính do tăng tiêu fibrin:

Truyền tĩnh mạch: Người lớn truyền 4 - 5 g trong giờ đầu, sau đó tiếp tục truyền 1 - 1,25 g/giờ (4 - 5 ml thuốc pha loãng thành 50 ml) trong khoảng 8 giờ hoặc cho đến khi kiểm soát được tình hình chảy máu. Liều quá 30 g/ngày không được khuyến cáo. Mặc dù độ an toàn và hiệu quả của acid aminocaproic ở trẻ em chưa được xác định, thuốc đã được tiêm truyền cho trẻ em với liều 100 mg/kg hoặc 3 g/m² diện tích cơ thể trong giờ đầu, sau đó tiếp tục truyền 33,3 mg/kg mỗi giờ hoặc 1 g/m² mỗi giờ. Tổng liều không vượt quá 18 g/m² trong 24 giờ.

Uống: Uống viên nén hoặc sirô acid aminocaproic liều giống như đường truyền tĩnh mạch. Giờ đầu cho uống 10 viên hoặc 4 thìa cà phê sirô (5 g) acid aminocaproic, sau đó tiếp tục uống mỗi giờ 2 viên (1 g) hoặc 1 thìa cà phê sirô (1,25 g) trong khoảng 8 giờ hoặc cho đến khi kiểm soát được chảy máu.

Dụ phòng và điều trị chảy máu sau phẫu thuật ở răng với người bị bệnh ưa chảy máu: Uống 75 mg/kg (tối 6 g) ngay sau khi phẫu thuật, sau đó cứ 6 giờ một lần, trong 7 - 10 ngày.

Hoặc: Súc miệng với 5 ml siro (1,25 g) trong 30 giây, sau đó nhổ đi, 4 lần mỗi ngày trong 7 - 10 ngày. Có thể nuốt một lượng nhỏ thuốc, ngoại trừ trường hợp dùng ở ba tháng đầu và giữa thai kỳ.

Phòng chảy máu mắt thứ phát ở bệnh nhân xuất huyết tiền phòng do chấn thương: Uống 100 mg/kg (tối 5 g/liều), cứ 4 giờ 1 lần, tối đa 30 g/ngày, trong 5 ngày.

Phòng chảy máu trong phì đại truyền: Uống 1 g, 3 - 4 lần/ngày.

Chảy máu dưới màng nhện tái phát: Truyền tĩnh mạch hoặc uống 36 g/ngày trong 10 ngày. Có thể tiếp tục điều trị bằng đường uống. Người suy thận: Cần giảm liều (giảm 15 - 25% liều ở người bình thường).

Tương tác thuốc

Có tác dụng đối kháng khi dùng acid aminocaproic cùng các thuốc làm tiêu huyết khối (alteplase, anistreplase, streptokinase, urokinase) nhưng lại có tác dụng cộng hợp với các thuốc thúc đẩy quá trình đông máu nên cần thận trọng.

Estrogen và thuốc tránh thai chứa estrogen dùng cùng với acid aminocaproic có thể làm tăng khả năng tao huyết khối.

Với liều trên 24 g/ngày, thuốc có ảnh hưởng đến xét nghiệm về thời gian chảy máu.

Thận trọng khi dùng đồng thời với tretinoin đường uống vì có thể gây huyết khối trong vi mạch.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 tới 30 °C, nơi khô mát, tránh ánh sáng trực tiếp.

Không được để đông lạnh thuốc tiêm hoặc dung dịch uống.

Quá liều và xử trí

Thông tin nhiễm độc cấp ở người dùng acid aminocaproic còn hạn chế. Không rõ liều nào hoặc nồng độ nào của thuốc trong các dịch cơ thể gây nhiễm độc hoặc quá liều. Trong khi một người bệnh có thể dung nạp được acid aminocaproic với liều cao tới 100 g thì suy thận cấp đã từng xảy ra sau một liều 12 g. Biểu hiện quá liều có thể từ không có phản ứng gì cho đến hạ huyết áp nhất thời hoặc suy thận cấp nặng dẫn đến tử vong. Co giật đã xảy ra ở một người bệnh có tiền sử u não và co giật khi dùng cả liều 8 g tiêm ngay 1 lần. Nhà sản xuất thông báo, chưa biết có thuốc nào giải độc quá

liều acid aminocaproic. Tuy nhiên, thuốc có thể loại bằng thẩm phân lọc máu.

Thông tin quy chế

Acid aminocaproic 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

Plasloid.

ACID ASCORBIC (Vitamin C)

Tên chung quốc tế: Ascorbic acid.

Mã ATC: A11GA01, G01AD03, S01XA15.

Loại thuốc: Vitamin tan trong nước.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang giải phóng kéo dài: 250 mg; 500 mg.

Viên hình thoi 60 mg.

Dung dịch uống: 25 mg/giọt; 100 mg/ml; 500 mg/5 ml.

Viên nén: 50 mg; 100 mg; 250 mg; 500 mg; 1 g. Viên nén nhai: 100 mg; 250 mg; 500 mg; 1 g.

Viên nén tác dụng kéo dài: 500 mg; 1 g; 1,5 g.

Viên sủi bột: 1 g.

Thuốc tiêm: 100 mg/ml; 222 mg/ml; 250 mg/ml; 500 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Acid ascorbic và các muối calci ascorbat, natri ascorbat là các dạng chủ yếu của vitamin C. Cơ thể người không tạo ra được vitamin C cho bản thân, mà phải lấy từ nguồn thức ăn. Nhu cầu hàng ngày qua chế độ ăn cần khoảng 30 - 100 mg vitamin C đối với người lớn. Tuy nhiên, nhu cầu này thay đổi tuỳ theo từng người. Các loại quả (cam, chanh, bưởi, nho đen, ôi, hồng,...) và rau (cà chua, khoai tây, rau xanh,...) chứa nhiều vitamin C. Sữa, thịt có ít vitamin C. Acid ascorbic rất dễ bị phá hủy khi nấu nướng, dự trữ. Vitamin C là một vitamin hòa tan trong nước, cần thiết để tổng hợp collagen và các thành phần của mô liên kết.

Thiếu hụt vitamin C xảy ra khi thức ăn cung cấp không đầy đủ lượng vitamin C cần thiết, dẫn đến bệnh scorbut. Thiếu hụt vitamin C rất hiếm xảy ra ở người lớn, nhưng có thể thấy ở trẻ nhỏ, người nghiện rượu hoặc người cao tuổi. Thiếu hụt biểu hiện ở triệu chứng dễ chảy máu (mạch máu nhỏ, chân răng, lợí), thành mao mạch dễ vỡ, thiếu máu, tổn thương sụn và xương, chậm liền vết thương. Dùng vitamin C làm mát hoàn toàn các triệu chứng trên.

Acid ascorbic có khả năng khử trong nhiều phản ứng sinh học oxy hoá - khử. Có một số chức năng sinh học của acid ascorbic đã được xác định rõ ràng, gồm có sinh tổng hợp collagen, carnitin, catecholamin, tyrosin, corticosteroid và aldosteron. Acid ascorbic cũng đã tham gia như một chất khử trong hệ thống enzym chuyển hoá thuốc cùng với cytochrom P₄₅₀. Hoạt tính của hệ thống enzym chuyển hoá thuốc này sẽ bị giảm nếu thiếu acid ascorbic. Acid ascorbic còn điều hoà hấp thu, vận chuyển và dự trữ sắt.

Acid ascorbic là một chất bảo vệ chống oxy hoá hữu hiệu. Acid ascorbic loại bỏ ngay các loại oxy, nitro phản ứng (các ROS = Reactive oxygen species và các RNS = Reactive nitrogen species) như các gốc hydroxyl, peroxy, superoxid, peroxyxit và nitroxid), các oxy tự do và các hypoclorit, là những gốc tự do gây độc hại cho cơ thể. Có rất nhiều chứng cứ sinh học chứng tỏ các gốc tự do ở nồng độ cao có thể gây tổn hại cho tế bào. Một số bệnh mãn

tính có liên quan đến tổn thương do stress oxy hoá gồm có ung thư, bệnh tim mạch (xơ vữa động mạch vành...), đục thuỷ tinh thể, hen và bệnh phổi mạn tính tắc nghẽn. Tuy nhiên, hiện nay chưa xác định được rõ ràng mối liên quan về nguyên nhân.

Một vài tác dụng của vitamin C như chống thoái hoá hoàng điểm, phòng cúm, chóng lièn vết thương, phòng ung thư còn đang nghiên cứu, chưa được chứng minh rõ ràng. Một số thầy thuốc khuyến cáo để giảm nguy cơ cao thoái hoá hoàng điểm nặng ở người cao tuổi đã dùng: Vitamin C 500 mg/ngày kết hợp với beta caroten 15 mg/ngày, vitamin E 400 mg/ngày và kẽm (dạng kẽm oxyd) 80 mg/ngày và đồng (dưới dạng oxyd đồng) 2 mg/ngày (để phòng thiếu máu).

In vitro, acid ascorbic đã chứng tỏ ngăn chặn được oxy hoá LDL bằng cách loại bỏ ROS và RNS có trong môi trường nước. LDL oxy hóa được cho là gây xơ vữa động mạch.

Acid ascorbic trong bạch cầu đặc biệt quan trọng vì có ROS phát sinh ra trong khi bạch cầu thực bào hoặc bạch cầu hoạt hoá do bị viêm nhiễm. Nồng độ ascorbat cao trong bạch cầu bảo vệ bạch cầu chống lại tổn thương oxy hóa mà không ức chế hoạt tính diệt khuẩn của tiểu thể thực bào. Hoạt tính chống oxy hóa của acid ascorbic cũng bảo vệ chống lại tổn thương phân hủy protein ở các vị trí viêm như ở khớp (viêm dạng thấp), ở phổi (hội chứng suy hô hấp ở người lớn, hút thuốc, ozon).

Riêng đối với cảm lạnh, cho đến nay số liệu chưa đồng nhất để khuyến cáo. Ngoài ra, có một vài chứng cứ acid ascorbic có thể điều hoà tổng hợp prostaglandin cho tác dụng giãn phế quản, giãn mạch và chống đông vón máu, khả năng chuyển acid folic thành acid folinic, chuyển hoá carbohydrate, tổng hợp lipid, protein, kháng nhiễm khuẩn và hô hấp tế bào.

Dược động học

Hấp thu: Vitamin C được hấp thu dễ dàng sau khi uống; tuy vậy, hấp thu là một quá trình tích cực và có thể bị hạn chế sau những liều rất lớn. Cung cấp thường xuyên lượng vitamin C qua chế độ ăn từ 30 - 180 mg hàng ngày, khoảng 70 - 90% được hấp thu. Ở liều trên 1 g hàng ngày, sự hấp thu giảm xuống còn khoảng 50% hoặc ít hơn. Trong nghiên cứu trên người bình thường, chỉ có 50% của một liều uống 1,5 g vitamin C được hấp thu. Hấp thu vitamin C ở dạ dày - ruột có thể giảm ở người ỉa chảy hoặc có bệnh về dạ dày - ruột.

Nồng độ vitamin C bình thường trong huyết tương khoảng 10 - 20 microgam/ml. Nồng độ trong huyết tương dưới 1 - 1,5 microgam/ml khi bị bệnh scorbut. Tổng lượng vitamin C dự trữ trong cơ thể ước tính khoảng 1,5 g với khoảng 30 - 45 mg được luân chuyển hàng ngày. Dấu hiệu lâm sàng của bệnh scorbut thường trở nên rõ ràng sau 3 - 5 tháng thiếu hụt vitamin C.

Phân bố: Vitamin C phân bố rộng rãi trong các mô cơ thể. Nồng độ vitamin C cao được tìm thấy ở gan, bạch cầu, tiểu cầu, mô tuyến và thuỷ tinh thể của mắt. Khoảng 25% vitamin C trong huyết tương kết hợp với protein.

Acid ascorbic đi qua được nhau thai và phân bố trong sữa mẹ.

Thải trừ: Acid ascorbic oxy hóa thuận nghịch thành acid dehydroascorbic. Một ít vitamin C chuyển hóa thành những hợp chất không có hoạt tính gồm ascorbic acid-2-sulfat và acid oxalic được bài tiết trong nước tiểu. Có một ngưỡng đào thải acid ascorbic qua thận khoảng 14 microgam/ml, ngưỡng này có thể thay đổi tuỳ theo từng người. Khi cơ thể bão hòa acid ascorbic và nồng độ máu vượt quá ngưỡng, acid ascorbic không biến đổi được và đào thải vào nước tiểu. Đây là cơ sở để làm test bão hòa acid ascorbic cho tình trạng dinh dưỡng vitamin C. Khi bão hòa ở mô và nồng độ acid ascorbic ở máu thấp, acid ascorbic đào thải ít hoặc không đào thải vào nước tiểu. Acid ascorbic có thể loại bỏ được bằng thẩm phân máu.

Chỉ định

Chỉ định chính:

Phòng và điều trị bệnh scorbut.

Bổ sung vào khẩu phần ăn cho người ăn kiêng.

Chỉ định phụ:

Phối hợp với desferrioxamin để làm tăng thêm đào thải sắt trong điều trị bệnh thalassemia.

Methemoglobin huyết vò cǎn.

Acid hoá nước tiểu.

Chống chỉ định

Chống chỉ định dùng vitamin C liều cao cho người bị thiếu hụt glucose-6-phosphat dehydrogenase (G₆PD) (nguy cơ thiếu máu huyết tán).

Thận trọng

Dùng vitamin C liều cao kéo dài có thể dẫn đến hiện tượng nhòn thuốc, do đó khi giảm liều sẽ dẫn đến thiếu hụt vitamin C. Uống liều lớn vitamin C trong khi mang thai đã dẫn đến bệnh scorbut ở trẻ sơ sinh.

Tăng oxalat niêu và sự hình thành sỏi calci oxalat trong thận có thể xảy ra sau khi dùng liều cao vitamin C, nên tránh dùng vitamin C liều cao cho bệnh nhân bị sỏi calci oxalat ở thận, nếu cần thiết phải dùng nên theo dõi chặt chẽ oxalat niêu. Vitamin C có thể gây acid hóa nước tiểu, đôi khi dẫn đến kết tủa urat hoặc cystin, hoặc sỏi oxalat, hoặc thuốc trong đường tiết niệu.

Vitamin C liều cao tiêm tĩnh mạch đã gây tử vong, do đó dùng thuốc tiêm tĩnh mạch là cách dùng không hợp lý và không an toàn.

Người bệnh thiếu hụt glucose-6-phosphat dehydrogenase dùng liều cao vitamin C tiêm tĩnh mạch hoặc uống có thể bị chứng tan máu.

Huyết khối tĩnh mạch sâu cũng đã xảy ra sau khi dùng liều cao vitamin C.

Sử dụng quá mức và kéo dài các chế phẩm chứa vitamin C uống có thể gây nên sự ăn mòn men răng.

Dùng vitamin C có thể làm sai lệch đến các kết quả xét nghiệm glucose trong nước tiểu (dương tính giả khi dùng thuốc thử sulfat đồng hoặc âm tính giả khi dùng phương pháp glucose oxidase).

Uống vitamin C liều cao trong thời gian dài có thể gây bệnh cơ tim nguy hiểm ở người có lượng sắt dự trữ cao hoặc người bị nhiễm sắc tố sắt mô.

Có thể gây tan máu ở trẻ sơ sinh thiếu hụt glucose-6-phosphat dehydrogenase.

Cần cẩn nhắc cho bệnh nhân đang phải ăn hạn chế muối khi sử dụng vitamin C ở dạng muối natri ascorbat. Mỗi gam natri ascorbat chứa khoảng 5 mEq natri.

Một số chế phẩm có chứa tá dược aspartam là chất được chuyển hóa thành phenylalanin, không được dùng ở bệnh nhân bị phenylketon niêu. Một số chế phẩm có chứa tá dược sulfit có thể gây dị ứng. Dùng thận trọng với người có tiền sử sỏi thận, tăng oxalat niêu và rối loạn chuyển hóa oxalat (tăng nguy cơ sỏi thận), bị bệnh thalassemia (tăng nguy cơ hấp thu sắt).

Dùng liều cao, kéo dài cho phụ nữ có thai.

Thời kỳ mang thai

Acid ascorbic đi qua được nhau thai, nồng độ máu trong dây rốn gấp 2 - 4 lần nồng độ trong máu mẹ. Nếu dùng vitamin C theo nhu cầu bình thường hàng ngày thì chưa thấy xảy ra vấn đề gì trên người. Tuy nhiên, uống những lượng lớn vitamin C trong khi mang thai có thể làm tăng nhu cầu về vitamin C và dẫn đến bệnh scorbut ở trẻ sơ sinh.

Thời kỳ cho con bú

Acid ascorbic phân bố trong sữa mẹ. Sữa của người mẹ có chế độ ăn bình thường chứa 40 - 70 microgam vitamin C/ml, chưa thấy có vấn đề gì xảy ra đối với trẻ sơ sinh.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tăng oxalat niêu, buồn nôn, nôn, ợ nóng, co cứng cơ bụng, mệt mỏi, đỏ bừng, nhức đầu, mất ngủ, và tình trạng buồn ngủ đã xảy ra. Sau khi uống liều 1 g hàng ngày hoặc lớn hơn, có thể xảy ra ia chảy. *Thường gặp, ADR > 1/100*

Thận: Tăng oxalat niêu.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Thiếu máu tan máu.

Tim mạch: Bừng đỏ, suy tim.

Thần kinh trung ương: Xùi, chóng mặt, nhức đầu, mệt mỏi.

Dạ dày - ruột: Buồn nôn, nôn, ợ nóng, đau bụng, co thắt cơ bụng, đầy bụng, ia chảy.

Thần kinh - cơ và xương: Đau cạnh sườn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Không nên ngừng đột ngột sau khi sử dụng vitamin C liều cao trong thời gian dài để phòng ngừa bệnh scorbut hồi ứng do có sự cảm ứng quá trình chuyển hóa vitamin C; vì đó là một đáp ứng sinh lý và là hậu quả của dùng liều cao vitamin C trước đó.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thường uống vitamin C. Khi không thể uống được hoặc khi nghi kém hấp thu, và chỉ trong những trường hợp rất đặc biệt, mới dùng đường tiêm. Có thể tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da. Khi dùng đường tiêm, tốt nhất là nên tiêm bắp mặc dù thuốc gây đau tại nơi tiêm.

Liều lượng:

Trẻ em:

Bệnh thiếu vitamin C (scorbut): 100 - 300 mg/ngày, chia làm nhiều lần.

Toan hóa nước tiểu: 500 mg cách 6 - 8 giờ/lần.

Bổ sung vào chế độ ăn: Thay đổi từ 35 - 100 mg/ngày.

Người lớn:

Bệnh thiếu vitamin C (scorbut): 100 - 250 mg/lần, 1 - 2 lần/ngày.

Toan hóa nước tiểu: 4 - 12 g/ngày chia 3 - 4 lần.

Bổ sung vào chế độ ăn: Thay đổi từ 50 - 200 mg/ngày.

Methemoglobin huyết vò cǎn: 300 - 600 mg/ngày, chia thành nhiều liều nhỏ.

Tăng bài tiết sắt khi dùng deferoxamin: Uống acid ascorbic 100 - 200 mg/ngày, thường cho trong thời gian sử dụng liệu pháp deferoxamin, nhưng có nhà lâm sàng khuyên chỉ nên dùng acid ascorbic 1 tháng sau khi dùng deferoxamin, và dùng liều thấp nhất có hiệu quả, vì có một số chứng cứ cho thấy liều tương đối cao (như liều 500 mg hoặc > 500 mg/ngày) có thể có tác hại xấu đến chức năng tim trong khi dùng deferoxamin.

Test bão hòa trạng thái dinh dưỡng vitamin C: Uống acid ascorbic 11 mg/kg. Lấy nước tiểu sau 24 giờ để định lượng ascorbat. Nếu bài tiết < 20% liều trong 24 giờ được cho là thiếu vitamin C; người bình thường bài tiết > 50% liều.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời theo tỷ lệ trên 200 mg vitamin C với 30 mg sắt nguyên tố làm tăng hấp thu sắt qua đường dạ dày - ruột; tuy vậy, đa số người bệnh đều có khả năng hấp thu sắt uống vào một cách đầy đủ mà không phải dùng đồng thời vitamin C.

Dùng đồng thời vitamin C với aspirin làm tăng bài tiết vitamin C và giảm bài tiết aspirin trong nước tiểu. Salicylat ức chế bạch cầu và tiêu diệt bạch cầu hấp thu acid ascorbic. Do đó, nồng độ acid ascorbic ở bạch cầu và ở huyết tương bị giảm, chỉ cao hơn chút ít so với nồng độ của người bị thiếu hụt acid ascorbic ở mô. Tuy vậy, cho đến nay chưa có chứng cứ nào cho thấy liệu pháp salicylat thúc đẩy tình trạng thiếu acid ascorbic. Tuy bổ sung vitamin C cho người đang dùng salicylat, nồng độ acid ascorbic trong huyết tương tăng, nhưng nồng độ acid ascorbic trong bạch cầu không tăng và dự trữ

vitamin C ở các mô cơ thể không tăng. Do đó, bổ sung vitamin C cho người đang dùng salicylat là không bảo đảm. Tuy vậy, người bệnh dùng liều cao salicylat mà không có bất cứ triệu chứng nào của thiếu vitamin C thì cũng cần phải đánh giá tình trạng thiếu hụt. Dùng đồng thời vitamin C và fluphenazin dẫn đến giảm nồng độ fluphenazin huyết tương.

Sự acid hóa nước tiểu sau khi dùng vitamin C có thể làm thay đổi sự bài tiết của các thuốc khác.

Vitamin C liều cao có thể phá hủy vitamin B₁₂, cần khuyên người bệnh tránh uống vitamin C liều cao

trong vòng một giờ trước hoặc sau khi uống vitamin B₁₂.

Vitamin C có thể làm giảm hấp thụ selen (uống cách nhau ít nhất 4 giờ).

Vitamin C có thể làm tăng tác dụng của nhôm hydroxyd và làm giảm tác dụng của amphetamine.

Vì vitamin C là một chất khử mạnh, nên ảnh hưởng đến nhiều xét nghiệm dựa trên phản ứng oxy hóa - khử. Sự có mặt vitamin C trong nước tiểu làm tăng giá tạo lượng glucose nếu định lượng bằng thuốc thử đồng (II) sulfat và giảm giá tạo lượng glucose nếu định lượng bằng phương pháp glucose oxydase. Với các xét nghiệm khác, cần phải tham khảo tài liệu chuyên biệt về ảnh hưởng của vitamin C.

Có một vài báo cáo vitamin C làm giảm tác dụng chống đông máu của warfarin, nhưng không chắc chắn.

Độ ổn định và bảo quản

Vitamin C sẫm màu dần khi tiếp xúc với ánh sáng; tuy vậy, sự hơi ngà màu không làm giảm hiệu lực điều trị của thuốc tiêm vitamin C. Dung dịch vitamin C nhanh chóng bị oxy hóa trong không khí và trong môi trường kiềm; phải bảo quản thuốc tránh không khí và ánh sáng. Ở nồng độ lớn hơn 100 mg/ml, vitamin C có thể bị phân hủy kèm sinh carbon dioxyd. Vì áp suất có thể tăng lên sau khi bảo quản kéo dài, mở ống tiêm vitamin C phải cẩn thận.

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 40 °C, tốt nhất là từ 15 - 30 °C. Tránh để đông lạnh.

Tương kỵ

Thuốc tiêm vitamin C tương kỵ về mặt vật lý với thuốc tiêm penicilin G kali.

Quá liều và xử trí

Những triệu chứng quá liều gồm sỏi thận, buồn nôn, viêm dạ dày và ỉa chảy. Gây lợi tiểu bằng truyền dịch có thể có tác dụng sau khi uống liều lớn.

Thông tin qui chế

Vitamin C 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

Ascorneo Inj.; C 500 Glomed; Cixtor; Codu-vitamin C 250; Euro-Cee; Star lemon; UPSA-C; Vitamin C Kabi; Vitamin C Larjan; VitCfort.

ACID BORIC

Tên chung quốc tế: Boric acid.

Mã ATC: S02AA03.

Loại thuốc: Sát khuẩn tại chỗ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc mỡ tra mắt: 5%, 10%.

Thuốc mỡ dùng ngoài da: 5%, 10%.

Dung dịch nhỏ mắt 1%, 1,3%.

Dung dịch rửa mắt 0,1%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Acid boric là thuốc sát khuẩn tại chỗ có tác dụng kìm khuẩn và kìm nấm yếu. Thuốc thường được thay thế bằng những thuốc khử khuẩn khác có hiệu lực và ít độc hơn. Thuốc cũng được dùng làm chất diệt kiến và gián, chất đệm (kết hợp với natri borat), dung dịch rửa, chất bảo quản mẫu nước tiểu.

Dược động học

Acid boric được hấp thu qua đường tiêu hóa, qua da bị tổn thương, vết thương và niêm mạc. Thuốc không thẩm thấu qua da nguyên vẹn. Khoảng 50% lượng thuốc hấp thu được thải trừ qua nước tiểu trong vòng 24 giờ, hầu hết phần còn lại thải trừ trong vòng 96 giờ.

Chỉ định

Mắt: Sát khuẩn nhẹ trong viêm mi mắt.

Dung dịch acid boric trong nước được dùng làm dịu mắt bị kích ứng, và loại bỏ dị vật (như bụi) trong mắt. Rửa mắt trong các bỗng mắt do kiềm.

Tại chỗ: Dùng làm chất bảo vệ da để giảm đau, giảm khó chịu trong trường hợp da bị nứt nẻ, nổi ban, da khô, những chỗ da bị cọ sát, cháy nắng, rát do gió, côn trùng đốt hoặc các kích ứng da khác. Thuốc cũng được dùng tại chỗ để điều trị nhiễm nấm trên bề mặt, tuy nhiên hiệu quả tác dụng chưa được rõ lâm.

Ngày nay acid boric ít được dùng trong điều trị tại chỗ bệnh da.

Acid boric và natri borat dùng làm chất đệm trong các thuốc nhỏ mắt và thuốc dùng ngoài da.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với acid boric.

Không bôi lên chỗ da bị viêm hoặc bị tổn thương.

Không được uống acid boric và borat (natri tetraborat).

Thận trọng

Không bôi nhiều lần trên một diện tích da rộng. Không bôi lượng lớn thuốc lên các vết thương, vết bỏng, da bị mài mòn, da bị lột. Đã có trường hợp bị ngộ độc nặng, thậm chí tử vong sau khi dùng tại chỗ một lượng lớn acid boric (dạng bột, thuốc mỡ, dung dịch). Nguy cơ nhiễm độc toàn thân do bôi tại chỗ tùy thuộc nồng độ, thời gian dùng thuốc và tuổi người bệnh. Thận trọng với trẻ em, vì dễ nhạy cảm hơn người lớn. Không nên dùng mỡ acid boric cho trẻ dưới 2 tuổi.

Chế phẩm để dùng ngoài da thì không được bôi lên mắt.

Không nên tự dùng thuốc mỡ acid boric để điều trị bệnh nấm da chân hoặc nấm da lâu quá 4 tuần hoặc ngứa quá 2 tuần. Nếu không khỏi hoặc tái phát thì đến bác sĩ khám.

Thời kỳ mang thai

Tránh dùng cho người mang thai. Chưa có thông tin nào nói về khả năng gây độc cho bào thai và người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không có thông tin nào nói về độc tính của thuốc khi dùng trong thời kỳ cho con bú. Không nên bôi thuốc vùng quanh vú khi cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng có hại không đáng kể khi bôi thuốc có nồng độ 5% hoặc ít hơn lên các vùng da nguyên vẹn.

Tác dụng không mong muốn liên quan đến nhiễm độc acid boric cấp như: Rối loạn tiêu hóa, buồn nôn, nôn, ỉa chảy. Ban đỏ, ngứa, kích

ứng, rụng lông tóc. Kích thích hoặc ức chế thần kinh trung ương, có thể co giật, sốt. Rối loạn chức năng gan hay vàng da hiềm thấy.

Acid boric thái trừ chậm nên có thể gây độc tính mạn (tích lũy) như: Chán ăn, rối loạn tiêu hóa, suy nhược, lú lẫn, viêm da, rối loạn kinh nguyệt, thiếu máu, co giật, rụng tóc.

Tính mạng có thể bị đe dọa với trường hợp uống acid boric hoặc sau khi trẻ em bôi lên vùng da bị trầy.

Hít acid boric và borat có thể kích ứng phổi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng bôi thuốc mỡ acid boric lên da khi có kích ứng tại chỗ bôi. Ngừng thuốc khi có các tác dụng không mong muốn (ADR).

Liều lượng và cách dùng

Dùng cho mắt: Bôi vào mi mắt không quá 1 - 2 lần/ngày.

Có dung dịch acid boric dùng để rửa mắt: Dùng một cốc rửa mắt để đưa dung dịch vào mắt. Chú ý tránh để nhiễm bẩn vành và mặt trong của cốc. Để rửa mắt bị kích ứng và để loại bỏ vật lạ trong mắt, đồ dùng sạch phải dùng để rửa mắt. Đầu hoi nghiêng về bên mắt rửa, mắt mở rộng, đào nhãn cầu để đảm bảo cho mắt được ngâm kỹ với dung dịch rửa. Cốc rửa mắt phải tráng với nước sạch ngay trước và sau khi sử dụng. Có thể dùng bom tiêm 20 ml với kim đầu tù hút dung dịch acid boric rửa mắt trong các trường hợp bị bóng do kiêm. Nếu dung dịch acid boric rửa mắt bị biến màu hoặc vẫn đặc, phải loại bỏ. Cần nhắc nhớ người bệnh để dung dịch acid boric rửa mắt xa tầm với của trẻ em.

Dùng ngoài da: Bôi lên da thuốc mỡ 5%, 3 - 4 lần/ngày.

Điều trị nhiễm nấm bè mặt: Bôi một lớp mỏng thuốc mỡ 0,5 - 5%, ngày 2 lần vào buổi sáng và tối hoặc theo chỉ dẫn của thầy thuốc.

Độ ổn định và bảo quản

Acid boric bền ngoài không khí. Dung dịch acid boric cần để trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ phòng. Để xa tầm với của trẻ em.

Tương ky

Acid boric là một acid yếu, tương ky với các carbonat và hydroxyd kiềm. Ở nồng độ giàn bão hòa, dung dịch acid boric tương ky với benzalkonium clorid. Khi phối hợp acid boric với acid salicylic, dung dịch acid boric tạo tủa borosalicylat.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Khởi đầu buồn nôn, nôn, đau thượng vị, ợ cháo rồi nôn ban da và tróc vảy sau 1 - 2 ngày. Sau đó là triệu chứng thần kinh trung ương như đau đầu, lú lẫn tiếp theo là co giật. Hoại tử ống thận cấp có thể xảy ra với triệu chứng vô niệu hoặc thiểu niệu, tăng natri máu, tăng clor và kali máu. Cuối cùng là sốt cao, giảm huyết áp, nhịp tim nhanh và sốc.

Điều trị: Chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ tăng cường. Nếu ngộ độc do uống và nếu người bệnh tinh, cần rửa dạ dày ngay bằng nước ấm. Thuốc tẩy xô muối cũng có ích. Rửa sạch thuốc nếu có ở niêm mạc hoặc trên da.

Dùng các dịch điện giải thích hợp.

Có thể điều trị cơn co giật bằng benzodiazepin hoặc một barbiturat tác dụng ngắn.

Có thể tăng thải trừ borat bằng thẩm tách máu, thẩm tách màng bụng và truyền máu thay thế.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Maiicaphami; Optamedic.

ACID CHENODEOXYCHOLIC (Chenodiol)

Tên chung quốc tế: Chenodeoxycholic acid.

Mã ATC: A05AA01.

Loại thuốc: Thuốc chống sỏi mật.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang 250 mg.

Viên nén bao phim 250 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Acid chenodeoxycholic là acid mật chủ yếu có trong mật người và phần lớn động vật có xương sống. Khi uống với liều điều trị, thuốc làm giảm tổng hợp cả cholesterol và acid cholic ở gan và cung cấp thêm muối mật cho kho dự trữ chung của cơ thể để hòa tan cholesterol và lipid. Thuốc được dùng để làm tan các sỏi giàu cholesterol không cản quang ở người bệnh có túi mật vẫn còn hoạt động. Thuốc không có tác dụng đối với sỏi vôi hóa (cản quang) và sỏi sắc tố mật không cản quang. Sỏi túi mật phải gồm có các tinh thể cholesterol monohydrat để hòa tan. Các sỏi có đường kính trên 15 mm thường không phù hợp với liệu pháp duy nhất dùng acid mật (do tỷ lệ không thuận lợi bề mặt/kích thước). Vì lý do đó, toàn bộ hiệu quả của hòa tan sỏi mật bằng acid mật chưa được chú ý. Kết quả điều trị tốt hơn nếu phối hợp với ursodiol.

Dược động học

Chenodiol được hấp thu từ đường tiêu hóa, qua chuyển hóa ban đầu và vào chu trình gan ruột. Chenodiol được gan giữ lại, liên hợp rồi bài tiết vào mật. Vì độ thanh thải khi qua gan lần đầu chiếm khoảng 60% đến 80% lượng thuốc, nên dự trữ chenodiol của cơ thể chủ yếu khu trú trong tuần hoàn ruột - gan; hàm lượng acid mật trong huyết thanh và nước tiểu không bị ảnh hưởng đáng kể trong quá trình điều trị chenodiol. Ở trạng thái ổn định một phần thuốc đến đại tràng, chuyển thành acid lithocholic nhờ tác dụng của vi khuẩn. Khoảng 80% acid lithocholic bài xuất vào phân, phần còn lại tái hấp thu và liên hợp ở gan thành sulfolithocholyl ít hấp thu. Một lượng chenodiol cũng được epime hóa để thành acid ursodeoxycholic.

Chenodiol độc cho gan ở nhiều loài động vật. Về lý thuyết, nguyên nhân là do chất chuyển hóa của nó, acid lithocholic, nhưng ở người có cơ chế hữu hiệu để sulfat hóa và đào thải chất này. Acid lithocholic có độc tính cho gan như một chất gây ứ mật. Độc tính cho gan một phần cũng do bản thân chenodiol. Người nào có tăng aminotransferase huyết thanh khi dùng chenodiol là những người có khả năng kém sulfat hóa acid lithocholic.

Chỉ định

Chenodiol được chỉ định để làm tan sỏi mật cholesterol không cản quang, có túi mật hoạt động bình thường, ở người khi phẫu thuật có nhiều nguy cơ do bệnh hay cao tuổi. Liệu pháp chenodiol có hiệu quả hơn nếu sỏi nhỏ và sỏi thuộc loại nổi trong nước. Thời gian điều trị có thể tới 2 năm.

Chenodiol được dùng để bổ sung chế độ ăn cho trẻ sơ sinh và trẻ em có rối loạn bẩm sinh tổng hợp acid mật; đã được dùng trong điều trị bệnh u vàng não gan cơ tủy; cùng với acid cholic để điều trị khiếm khuyết về tổng hợp acid mật; cùng với cholesterol để điều trị hội chứng Smith-Lemli-Opitz.

Chống chỉ định

Rối loạn chức năng gan hoặc bất thường đường dẫn mật (ứ mật trong gan), xơ gan mật tiên phát. Túi mật không hiện hình được khi chụp đường mật, có uống thuốc cản quang.

Sỏi cản tia X (chứa calci).

Sỏi mật có biến chứng hoặc có chỉ định phải phẫu thuật.
Bệnh viêm ruột hoặc loét dạ dày - tá tràng đang hoạt động.
Thời kỳ mang thai.

Thận trọng

Người bệnh mẫn cảm với các chế phẩm acid mật khác cũng có thể mẫn cảm với chenodiol.

Chenodiol độc với gan trên súc vật thực nghiệm bao gồm cả linh trưởng gần với người. Phải ngừng dùng chenodiol nếu aminotransferase vượt quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường. Ở những bệnh nhân đã điều trị được xác nhận tan sỏi hoàn toàn, số ca mắc trở lại trong vòng 5 năm là 50%. Mặc dù điều trị lại với chenodiol cho thấy có kết quả làm tan một số sỏi mới hình thành, nhưng chưa xác định được tính an toàn của việc điều trị lại.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên súc vật cho thấy chenodiol, khi dùng với liều gấp 6 - 10 lần liều tối đa cho người, gây tổn thương gan, thận và thượng thận của bào thai. Chống chỉ định chenodiol trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết chenodiol có bài tiết vào sữa hay không. Cần thận trọng khi dùng chenodiol.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng phụ có thể xảy ra là ỉa chảy, nôn, ngứa.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Ỉa chảy (nhẹ), đau vùng túi mật.

Khác: Tăng aminotransferase.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng cholesterol và cholesterol trong lipoprotein tỷ trọng thấp.

Tiêu hóa: Khó tiêu.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tiêu hóa: Ỉa chảy (nặng), co cứng cơ, buồn nôn, nôn, đầy hơi, táo bón.

Huyết học: Giảm bạch cầu.

Gan: Ứ mật trong gan.

Liều lượng và cách dùng

Liều thường dùng của người lớn:

Uống: 13 - 16 mg/kg thể trọng/ngày, chia làm 2 lần, cùng với thức ăn hoặc sữa vào buổi sáng và tối. Liều hàng ngày có thể chia không đều và liều lớn hơn cho vào trước giờ đi ngủ để trung hòa sự tăng nồng độ cholesterol mật qua đêm.

Nên uống liều ban đầu 250 mg, mỗi ngày 2 lần, trong 2 tuần đầu điều trị; sau đó mỗi tuần tăng thêm 250 mg/ngày cho tới liều khuyến cáo hoặc đạt tới liều tối đa dung nạp được.

Nếu ỉa chảy xuất hiện trong khi đang tăng liều hoặc cuối thời kỳ điều trị, điều chỉnh lại liều cho tới khi hết ỉa chảy; sau đó liều cũ thường lại được dung nạp. Liều dưới 10 mg/kg thường không hiệu quả nên không khuyến cáo: có nguy cơ gia tăng phải cắt túi mật. Người bệnh béo (nặng cân) có thể cần tới liều 20 mg/kg thể trọng/ngày.

Liều thường dùng cho trẻ em chưa được xác định.

Chú ý:

Tùy theo kích cỡ và thành phần của sỏi mật có cholesterol, có thể phải điều trị kéo dài 3 tháng đến 2 năm. Cứ cách từ 3 đến 9 tháng lại chụp X-quang túi mật hoặc siêu âm để theo dõi đáp ứng với thuốc. Việc điều trị có thể cần tới 2 năm, phụ thuộc vào kích cỡ của sỏi. Nên tiếp tục điều trị khoảng 3 tháng sau khi chụp X-quang không còn sỏi. Chenodiol sẽ không hòa tan sỏi vô hóa (cản tia X) và sỏi sắc tố mật không cản quang. Phải giám sát aminotransferase

huyết thanh hàng tháng trong 3 tháng đầu điều trị và sau đó cách 3 tháng làm xét nghiệm một lần. Nếu thấy aminotransferase huyết thanh tăng trên 3 lần bình thường, phải ngừng thuốc ngay.

Tương tác thuốc

Các thuốc kháng acid chứa nhôm, cholestyramin hay colestipol dùng cùng với chenodiol, có thể liên kết với chenodiol, do đó làm giảm hấp thu thuốc này.

Các thuốc chống tăng lipid máu, đặc biệt là clofibrat, hoặc các estrogen, neomycin, các progestin dùng cùng với chenodiol có thể làm giảm tác dụng của chenodiol, vì làm tăng bão hòa cholesterol ở mật.

Do độc tính với gan, chenodiol có thể tác động đến dược động học của coumarin và các dẫn chất, nên có thể gây kéo dài thời gian prothrombin và xuất huyết. Phải giám sát chặt khi phối hợp. Nếu thời gian prothrombin kéo dài phải điều chỉnh liều coumarin, hoặc nếu cần, ngừng chenodiol.

Giảm liều chenodiol khi dùng với acid ursodeoxycholic.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản dưới 40 °C, tốt nhất từ 15 - 30 °C, trong lọ kín.

Quá liều và xử trí

Các triệu chứng quá liều gồm ỉa chảy và rối loạn chức năng gan. Không có thuốc giải độc đặc hiệu, chỉ điều trị hỗ trợ bằng rửa dạ dày với ít nhất một lít hỗn dịch cholestyramin hoặc than hoạt (nồng độ 2 g trong 100 ml nước) và uống 50 ml hỗn dịch nhôm hydroxyd.

ACID ETHACRYNIC

Tên chung quốc tế: Ethacrynic acid.

Mã ATC: C03CC01.

Loại thuốc: Lợi tiểu quai.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 25 mg.

Dạng thuốc tiêm: Lọ bột natri ethacrynat tương đương 50 mg acid ethacrynic, chỉ dùng đường tĩnh mạch.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Acid ethacrynic là thuốc lợi tiểu quai có tác dụng dược lý giống như furosemid, dùng để điều trị phù và tăng huyết áp.

Acid ethacrynic ức chế vận chuyển tích cực clorid trong lòng ống thận ở nhánh lên của quai Henle, do đó làm giảm tái hấp thu natri và clorid. Thuốc cũng làm tăng thải trừ kali ở ống lượn xa và có tác dụng trực tiếp trên sự vận chuyển các chất điện giải ở ống lượn gần. Acid ethacrynic không ức chế carbonic anhydrase và không đối kháng với aldosteron. Bài tiết aldosteron có thể tăng trong thời gian điều trị bằng acid ethacrynic và có thể góp phần vào tác dụng làm hạ kali máu của thuốc. Kết quả acid ethacrynic làm tăng thải trừ nước và các ion Na^+ , Cl^- , K^+ , H^+ , Ca^{2+} và Mg^{2+} . Ban đầu lượng Cl^- thải tương đương với tổng lượng Na^+ và K^+ , nhưng khi dùng kéo dài thì thải trừ Na^+ và Cl^- giảm dần, còn thải trừ K^+ và H^+ tăng lên. Thải trừ bicarbonat không thay đổi. Do làm mất quá nhiều K^+ , H^+ và Cl^- nên có thể dẫn đến nhiễm kiềm chuyển hóa. Thuốc cũng làm giảm nồng độ ammoni trong nước tiểu và làm giảm pH nước tiểu. Acid ethacrynic làm tăng bài tiết nước và các chất điện giải mạnh hơn thiazid vài lần, do đó có hiệu quả trên nhiều người bệnh suy thận.

Acid ethacrynic ít hoặc không tác dụng trực tiếp tới tốc độ lọc ở cầu thận hoặc lượng máu qua thận, nhưng nếu bài niệu xảy ra nhanh hoặc quá nhiều sẽ làm giảm rõ rệt tốc độ lọc ở cầu thận, làm giảm thể

tích huyết tương. Cũng như với các thuốc lợi tiểu khác, tác dụng hạ huyết áp có thể do giảm thể tích huyết tương ở người bệnh dùng acid ethacrynic. Liều thấp acid ethacrynic giữ lại acid uric, nhưng uống liều cao hoặc tiêm tĩnh mạch có thể gây tăng acid uric niệu tạm thời. Giống như các thuốc lợi tiểu thiazid và furosemid, hiệu lực của acid ethacrynic không phụ thuộc vào cân bằng acid-base của người bệnh.

Acid ethacrynic ít ảnh hưởng tới chuyển hóa hydrat carbon và nồng độ glucose trong máu hơn các thuốc lợi tiểu thiazid; tuy nhiên thuốc làm giảm nồng độ insulin khi đó, giảm sự tăng insulin sau khi uống glucose, gây tăng glucose máu và glucose niệu nếu liều dùng hàng ngày vượt quá 200 mg. Những tác dụng này có thể do giảm kali máu.

Dược động học

Sau khi uống, acid ethacrynic hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, có tác dụng lợi tiểu trong vòng 30 phút và đạt tác dụng tối đa sau khoảng 2 giờ. Thời gian tác dụng thường kéo dài 6 - 8 giờ, nhưng có thể tiếp tục tới 12 giờ.

Sau khi tiêm tĩnh mạch, tác dụng lợi tiểu thường xảy ra trong vòng 5 phút, đạt tác dụng tối đa sau khoảng 15 đến 30 phút và kéo dài khoảng 2 giờ. Thuốc gắn nhiều vào protein huyết tương. Nửa đời trong huyết tương là 30 - 60 phút.

Thuốc được tích lũy chủ yếu ở gan, không vào được dịch não tủy. Acid ethacrynic chuyển hóa qua gan dưới dạng liên hợp với cystein (dạng này có thể góp phần vào tác dụng được lý của thuốc) và một hợp chất không ổn định, chưa xác định được. Xấp xỉ 30 - 65% liều thuốc tiêm tĩnh mạch thải qua nước tiểu và 35 - 40% thải qua mật, một phần dưới dạng liên hợp cystein và một phần dưới dạng không đổi.

Tốc độ thải trừ qua nước tiểu của acid ethacrynic tăng lên khi pH nước tiểu tăng và giảm khi dùng cùng với probenecid.

Chỉ định

Điều trị phù: Do suy tim sung huyết, xơ gan hoặc do bệnh thận (bao gồm hội chứng thận hư). Điều trị hỗ trợ trong phù phổi cấp (tiêm tĩnh mạch). Điều trị trong thời gian ngắn cở trường do bệnh ác tính, phù tự phát và phù bạch huyết.

Tăng huyết áp: Dùng riêng hoặc phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp khác.

Do gây nhiều tác dụng không mong muốn, chỉ nên dùng acid ethacrynic cho người dị ứng với sulfonamid (bao gồm các thuốc lợi tiểu quai khác và thiazid). Acid ethacrynic không phải là thuốc được lựa chọn để điều trị khởi đầu cho người bệnh tăng huyết áp không biến chứng (thường dùng thiazid), nhưng acid ethacrynic và một số thuốc lợi tiểu khác (như furosemid, bumetanid, metolazone) có thể thích hợp hơn thiazid ở người bệnh suy thận hoặc suy tim sung huyết.

Chống chỉ định

Quá mẫn với thuốc hoặc bất kỳ thành phần nào của dạng bào chế. Hạ huyết áp, mất nước với nồng độ natri huyết thanh thấp, nhiễm trùng huyết kèm hạ kali huyết, vô niệu.

Những người bị tăng urê huyết và/hoặc giảm niệu, mất cân bằng điện giải hoặc tiêu chảy mất nước nặng xảy ra.

Trẻ em dưới 2 tuổi (do chưa có đủ thông tin đánh giá hiệu quả và độ an toàn).

Thận trọng

Phải theo dõi cẩn thận các biểu hiện của hạ thể tích máu, hạ natri và hạ kali máu. Hướng dẫn cho người bệnh các dấu hiệu và triệu chứng của mất cân bằng điện giải để báo cho thầy thuốc biết. Điều trị khởi đầu với liều thấp, điều chỉnh liều thận trọng, dùng cách quãng nếu có thể và theo dõi trọng lượng của người bệnh để có

thể hạn chế thấp nhất mất dịch và các chất điện giải quá mức. Hầu hết người bệnh cần bổ sung muối và kali clorid trong quá trình điều trị; tuy nhiên người bệnh xơ gan thường yêu cầu phải hạn chế natri khi dùng thuốc lợi tiểu.

Người bệnh nên nằm viện khi bắt đầu điều trị, nhất là bệnh xơ gan cở trường hoặc suy thận mãn.

Bài niệu quá nhiều có thể gây hạ huyết áp thể đứng hoặc hạ huyết áp cấp, phải theo dõi chặt chẽ huyết áp của người bệnh. Giảm thể tích máu làm máu bị cô đặc, có thể dẫn tới suy tuần hoàn hoặc huyết khối tắc mạch. Nếu bài niệu quá mức xảy ra, ngừng dùng thuốc cho tới khi cân bằng nội môi được phục hồi trở lại.

Hạ kali huyết xảy ra nhiều hơn ở người tăng aldosteron thứ phát, thường đi kèm với xơ gan hoặc hư thận. Acid ethacrynic phải được dùng thận trọng ở người bệnh xơ gan tiến triển, đặc biệt những người có tiền sử mất cân bằng điện giải. Mất cân bằng acid - base và điện giải ở người xơ gan có thể dẫn đến hội chứng não gan. Acid ethacrynic cũng gây các tác dụng có hại nặng đối với gan và máu, vì vậy khi điều trị kéo dài phải theo dõi số lượng các tế bào máu và chức năng gan.

Dùng thận trọng ở người đái tháo đường vì acid ethacrynic có thể làm thay đổi chuyển hóa hydrat carbom.

Acid ethacrynic làm tăng thải trừ calci và magnesi, hiếm gây tetany nhưng có thể gây hạ magnesi huyết. Cho người bệnh ăn chế độ giàu kali và magnesi.

Thời kỳ mang thai

Chưa biết thuốc có qua được nhau thai hay không. Chưa có đầy đủ các nghiên cứu về hiệu quả và độ an toàn của thuốc ở phụ nữ mang thai, vì vậy chỉ dùng thuốc trong thời kỳ mang thai khi thật sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết thuốc có vào sữa mẹ hay không. Acid ethacrynic chống chỉ định dùng cho người cho con bú. 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)

Acid ethacrynic là thuốc lợi tiểu quai có nhiều tác dụng không mong muốn hơn các thuốc lợi tiểu quai khác.

Thần kinh trung ương: Đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi, khó chịu, e sợ, sốt, rét run, lú lẫn, bệnh não gan.

Da: Phát ban, nhạy cảm ánh sáng. Ban xuất huyết Henoch-Schonlein (hiếm gặp).

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng, ợ chảy, chán ăn, khó nuốt, chảy máu đường tiêu hóa. Viêm tụy cấp (hiếm gặp).

Tim mạch: Hạ huyết áp.

Nội tiết và chuyển hóa: Mất nước, hạ natri huyết, hạ kali huyết, hạ calci huyết, hạ magnesi huyết, nhiễm kiềm chuyển hóa, tăng glucose huyết, thay đổi phospho, nồng độ CO₂, bicarbonat và calci, tăng acid uric máu có hồi phục, gút cấp. Giảm bài tiết cortisol.

Gan: Vàng da, hủy hoại tế bào gan, tăng nồng độ enzym gan (hiếm gặp).

Thận: Tổn thương thận, đái ra máu, tăng creatinin huyết thanh, tăng BUN.

Máu: Mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu trung tính nặng, giảm tiểu cầu, thiếu máu tan máu (hiếm gặp).

Mắt: Nhìn mờ, rung giật nhãn cầu.

Tai: Ù tai, điếc tạm thời hoặc vĩnh viễn.

Tại chỗ tiêm: Kích ứng, nóng, đau, viêm tĩnh mạch huyết khối

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Điều chỉnh sự thiếu hụt điện giải.

Trường hợp xảy ra mất cân bằng điện giải và/hoặc lợi tiểu quá mức, nên ngừng thuốc hoặc giảm liều cho tới khi cân bằng nội môi được

thiết lập trở lại. Ngừng dùng thuốc nếu tiêu chảy nặng và không dùng lại thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng bắt buộc phải điều chỉnh theo yêu cầu và đáp ứng của người bệnh.

Vì thuốc gây nguy cơ mất nước và điện giải cao, điều chỉnh liều lượng phải dựa vào cân nặng của người bệnh. Nên dùng liều nhỏ nhất đủ để làm giảm trọng lượng từ từ mỗi ngày 0,45 - 0,9 kg. Acid ethacrynic dùng đường uống. Natri ethacrynat dùng đường tĩnh mạch khi cần tác dụng lợi tiểu nhanh hoặc người bệnh không thể dùng bằng đường uống. Không được tiêm bắp hoặc tiêm dưới da vì kích ứng và gây đau nơi tiêm.

Người lớn: Điều trị phù:

Đường uống: Liều khởi đầu thông thường uống một lần 50 mg sau bữa ăn trong ngày đầu tiên, nên uống vào buổi sáng. Ngày thứ hai, có thể uống mỗi lần 50 mg, ngày 2 lần sau bữa ăn, nếu cần thiết. Ngày thứ ba, có thể dùng 100 mg vào buổi sáng và 50 - 100 mg sau bữa ăn trưa hoặc tối, phụ thuộc vào đáp ứng với liều uống buổi sáng.

Để đảm bảo an toàn hơn, có thể uống mỗi ngày 50 mg trong vài ngày, sau đó chỉ tăng liều khi cần thiết. Thông thường điều chỉnh liều tăng dần từng bước 25 - 50 mg/ngày. Ở một số người bệnh (thường những người phù nề, kháng thuốc) có thể cần đến liều mỗi lần 200 mg, ngày 2 lần. Khi dùng thêm acid ethacrynic ở người đang dùng thuốc lợi tiểu khác, liều khởi đầu 25 mg, tăng thêm mỗi lần 25 mg.

Điều trị duy trì: Dùng liều có tác dụng thấp nhất, mỗi ngày một hoặc hai lần. Liều và số lần dùng có thể giảm sau khi đạt được hiệu quả bài niệu (thường với liều 50 - 100 mg), sau đó có thể dùng cách quãng (ví dụ dùng cách ngày, giảm số lần). Đường tĩnh mạch: Dung dịch natri ethacrynat có thể tiêm tĩnh mạch trực tiếp trong vài phút hoặc truyền tĩnh mạch chậm trong 20 - 30 phút. Liều thường dùng là 0,5 - 1,0 mg/kg hoặc 50 mg cho người lớn có trọng lượng cơ thể trung bình. Liều một lần không quá 100 mg. Thường chỉ cần dùng một liều; nếu cần dùng liều thứ hai, phải tiêm vào vị trí khác để tránh viêm tĩnh mạch huyết khối có thể xảy ra. Tăng huyết áp (nhiều quốc gia không còn dùng cho chỉ định này): Liều khởi đầu uống 25 mg/ngày, có thể tăng dần từng bước để đạt tới đáp ứng điều trị mong muốn hoặc liều tối đa thường là 100 mg/ngày, chia làm 2 - 3 lần.

Tăng huyết áp kèm suy thận hoặc suy tim sung huyết ở người lớn có thể dùng liều cao hơn, gợi ý liều tối đa uống 200 mg/ngày, chia làm nhiều lần. Tránh dùng cho người bệnh suy thận có độ thanh thải creatinin < 10 ml/phút.

Trẻ em trên 2 tuổi: Để giảm phù ở trẻ đang nằm bệnh viện bị suy tim sung huyết hoặc hội chứng thận hư, liều khởi đầu uống 25 mg/ngày. Có thể tăng liều một cách thận trọng 25 mg mỗi ngày đến khi đạt được tác dụng mong muốn. Khi đã đạt đáp ứng mong muốn, có thể giảm liều tối thiểu để duy trì. Hoặc uống mỗi ngày một lần 1 mg/kg, tăng liều sau mỗi 2 - 3 ngày đến tối đa 3 mg/kg/ngày. Liều dùng đường tĩnh mạch: Mặc dù các nhà sản xuất không khuyến cáo dùng cho trẻ em, nhưng một số thầy thuốc cho rằng liều 1 mg/kg là an toàn và hiệu quả. Thông thường chỉ dùng một liều, nhưng nếu cần thiết có thể nhắc lại sau mỗi 8 - 12 giờ.

Cách pha dung dịch dùng đường tĩnh mạch:

Pha ống bột natri ethacrynat 50 mg với 50 ml dung dịch glucose 5% hoặc dung dịch natri clorid tiêm 0,9%, được dung dịch có hàm lượng 1 mg acid ethacrynic trong 1 ml.

Natri ethacrynat tương hợp với các dung dịch: Natri clorid 0,9%, glucose 5%, glucose 5% trong natri clorid 0,9%, dung dịch tiêm Ringer, dung dịch tiêm Ringer lactat, dung dịch 6% dextran 75

trong natri clorid 0,9%, Normosol-R (pH 7,4) và nước cất pha tiêm.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều, trừ khi có suy thận. Người cao tuổi thường có suy giảm chức năng thận, vì vậy phải chú ý khi chọn liều dùng và theo dõi chức năng thận khi dùng thuốc.

Tương tác thuốc

Tương tác thuốc có thể xảy ra khi dùng đồng thời acid ethacrynic với một số thuốc sau:

Thuốc lợi tiểu khác: Làm tăng tác dụng lợi tiểu, phải giảm liều acid ethacrynic. Tránh dùng đồng thời với furosemid. Phối hợp với spironolacton hoặc triamteren có thể làm giảm sự mất kali do acid ethacrynic gây ra.

Các thuốc bị ảnh hưởng bởi giảm kali huyết do acid ethacrynic: Glycosid tim (tăng độc tính của glycosid; kiểm tra điện giải định kỳ khi dùng đồng thời hai thuốc này để điều chỉnh kịp thời); thuốc phong tỏa thần kinh - cơ không khử cực như tubocurarin clorid, galamin triethiodid (gây phong tỏa thần kinh cơ kéo dài); một số thuốc như corticoid, corticotropin, amphotericin B cũng gây giảm kali huyết, khi dùng cùng acid ethacrynic có thể gây giảm kali huyết nghiêm trọng.

Acid ethacrynic có thể làm tăng nguy cơ chảy máu dạ dày khi dùng cùng corticosteroid.

Lithi: Giảm độ thanh thải qua thận của lithi, có thể làm tăng độc tính của lithi. Không nên dùng đồng thời hai thuốc này. Nếu buộc phải dùng thì người bệnh phải ở trong bệnh viện, theo dõi nồng độ lithi trong máu để điều chỉnh liều.

Thuốc chống đái tháo đường: Acid ethacrynic có thể ảnh hưởng đến tác dụng hạ glucose huyết của insulin và các thuốc chống đái tháo đường dùng đường uống, có thể do hạ kali huyết. Nếu đã điều chỉnh lượng kali thiếu hụt nhưng vẫn không phục hồi được, có thể cần điều chỉnh liều thuốc chống đái tháo đường.

Thuốc hạ huyết áp: Tăng tác dụng hạ huyết áp, có thể xảy ra hạ huyết áp thể đứng. Giảm liều của thuốc chống tăng huyết áp hoặc cả thuốc chống tăng huyết áp và acid ethacrynic.

Probenecid: Acid ethacrynic làm tăng nồng độ acid uric trong huyết thanh, có thể ảnh hưởng tới tác dụng của probenecid. Kiểm tra nồng độ acid uric trong huyết thanh nếu dùng đồng thời hai thuốc để điều chỉnh liều phù hợp.

Thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs): có thể làm giảm tác dụng lợi tiểu và tác dụng chống tăng huyết áp của thuốc lợi tiểu. Acid ethacrynic có thể làm tăng nguy cơ suy thận thứ phát khi dùng cùng NSAIDs, do NSAIDs ức chế tổng hợp prostaglandin, nên làm giảm lượng máu qua thận. Kháng sinh aminoglycosid và một số cephalosporin hoặc các thuốc có độc tính trên thính giác dùng đồng thời với acid ethacrynic, nhất là khi tiêm tĩnh mạch, có thể làm tăng tỷ lệ bị điếc tạm thời hoặc vĩnh viễn. Tránh dùng đồng thời các thuốc này.

Thuốc chống đông máu: Acid ethacrynic chiếm vị trí gắn với protein huyết tương của warfarin, có thể làm tăng tiềm lực chống đông máu của warfarin. Giảm liều warfarin nếu cần thiết.

Acid ethacrynic có thể làm tăng tác dụng/dộc tính của thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, allopurinol, amifostine, dofetilide, rituximab, salicylat. Tác dụng của acid ethacrynic có thể được tăng lên do diazoxid, chất ức chế MAO, pentoxifylin, các chất ức chế 5-phosphodiesterase, các chất tương tự prostacyclin.

Tác dụng của acid ethacrynic có thể bị giảm do các chất gắn acid mật, methylphenidat, phenytoin, salicylat, yohimbine.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản dạng viên nén và dạng bột pha tiêm ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Dạng viên nén phải để trong lọ nút chặt. Dung dịch tiêm natri

ethacrynat chỉ bền vững trong thời gian ngắn ở khoảng pH 7, ở nhiệt độ phòng và phải dùng trong vòng 24 giờ sau khi pha. Dung dịch kém bền hơn khi nhiệt độ và pH tăng lên.

Tương kỵ

Dung dịch natri ethacrynat tương kỵ với Normosol-M và với các dung dịch hydralazin hydrochlorid, procainamid hydrochlorid, reserpine, tolazolin hydrochlorid trong natri clorid tiêm. Dung dịch natri ethacrynat không trộn lẫn hoặc truyền đồng thời với máu toàn phần và các chế phẩm của máu.

Quá liều và xử trí

Quá liều có thể dẫn đến bài niệu quá mức, mất điện giải và mất nước. Điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng. Gây nôn hoặc rửa dạ dày. Điều trị các triệu chứng mất nước, mất cân bằng điện giải, hôn mê gan, hạ huyết áp. Nếu bị suy hô hấp có thể cần thở oxygen và hô hấp nhân tạo.

ACID FOLIC

Tên chung quốc tế: Folic acid.

Mã ATC: B03BB01.

Loại thuốc: Vitamin nhóm B, chất dinh dưỡng.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc nang, viên nén 0,4 mg; 0,8 mg; 1 mg; 5 mg.

Chế phẩm phối hợp đa vitamin khác nhau với hàm lượng khác nhau để uống, chế phẩm phối hợp với sắt.

Dung dịch, thuốc tiêm: 5 mg/ml (dưới dạng muối natri folat).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Acid folic là một vitamin hòa tan trong nước thuộc nhóm B. Đối với người, acid folic trong thức ăn cần thiết để tổng hợp nucleoprotein và duy trì tạo hồng cầu bình thường. Trong cơ thể, acid folic bị khử thành tetrahydrofolat hoạt động như một coenzym trong nhiều quá trình chuyển hóa, bao gồm tổng hợp purin và thymidylat của acid nucleic. Tồn tại đến tổng hợp thymidylat ở người thiếu hụt acid folic tác động xấu đến tổng hợp DNA, dẫn đến hình thành nguyên hồng cầu không lò và thiếu máu nguyên hồng cầu không lò và hồng cầu to. Acid folic cũng tham gia vào hoán chuyển các acid amin (nghĩa là dị hóa histidin thành acid glutamic, hoán chuyển giữa serin và glycine, chuyển homocysteine thành methionine) và sản sinh format. Acid folic làm tăng đào thải acid formic, là một chất chuyển hóa trong nhiễm độc methanol.

Dược động học:

Hấp thu: Acid folic được hấp thu nhanh ở đường tiêu hóa, chủ yếu ở đoạn đầu (tá tràng, hông tràng). Polyglutamat folat trong thiên nhiên được thủy phân do enzym ở đường tiêu hóa thành các dạng monoglutamat của acid folic, trước khi được hấp thu. Sau khi uống, hoạt tính cao nhất của thuốc đạt được trong vòng 30 - 60 phút. Acid folic tổng hợp có sinh khả dụng là 100% khi uống lúc đói, còn sinh khả dụng của folat có trong thiên nhiên ở thức ăn chỉ bằng khoảng 50%. Sinh khả dụng acid folic tổng hợp khi uống cùng với bữa ăn dao động từ 85 - 100%.

Nồng độ bình thường folat trong huyết thanh dao động từ 0,005 - 0,015 microgam/ml. Thông thường, nồng độ folat huyết thanh dưới 0,005 microgam/ml được coi là thiếu hụt acid folic và nồng độ dưới 0,002 microgam/ml thường gây thiếu máu nguyên hồng cầu không lò.

Phân bố: Acid tetrahydrofolic và các dẫn chất được phân bố vào tất cả các mô cơ thể. Gan chứa khoảng 50% dự trữ folat của toàn cơ thể. Folat được tập trung một cách chủ động ở dịch não tủy và nồng độ bình thường ở dịch não tủy khoảng 0,016 - 0,021 microgam/ml.

Nồng độ bình thường trong hồng cầu dao động từ 0,175 - 0,316 microgam/ml. Acid folic phân bố vào sữa.

Thải trừ: Sau khi uống khoảng 1 mg, acid folic bị khử và methyl hóa nhiều ở gan thành acid N⁵-methyltetrahydrofolic, chất này là dạng vận chuyển chính của folat trong cơ thể. Liều cao acid folic có thể thoát khỏi chuyển hóa ở gan và xuất hiện trong máu chủ yếu dưới dạng acid folic. Ở người khỏe, sau khi uống một liều duy nhất từ 0,1 - 0,2 mg acid folic, chỉ có vết acid folic xuất hiện trong nước tiểu. Nếu dùng liều cao, tái hấp thu tối đa của ống thận bị vượt quá, và folat còn dư bài tiết dưới dạng không đổi vào nước tiểu. Sau liều khoảng 2,5 - 5 mg, khoảng 50% liều bài tiết vào nước tiểu. Sau liều 15 mg, tới 90% liều có thể thấy trong nước tiểu. Sau khi uống acid folic đã thấy một lượng nhỏ trong phân. Khoảng 0,05 mg/ngày của dự trữ bình thường folat trong cơ thể bị mất đi do bài tiết vào nước tiểu và phân và phân tử thuốc bị phân cắt do oxy hóa.

Đối với đa số trường hợp, không cần thiết phải bổ sung dự phòng acid folic, trừ trường hợp tăng nhu cầu như mang thai, nuôi con bú hoặc thiếu máu huyết tán mạn tính. Dự trữ folat trong cơ thể người khỏe mạnh khoảng 5 - 10 mg, có thể cao hơn. Ở Mỹ, khẩu phần ăn được khuyến cáo (RDA: recommended dietary allowance) là 400 microgam tương đương folat thực phẩm (DFE: dietary folate equivalent) cho nam và nữ. Folat có nhiều trong rau xanh, đặc biệt có trong gan, thận. Vitamin này dễ bị oxy hóa và dễ bị phá hủy khi đun nấu. 1 microgam DFE tương đương với 1 microgam folat trong thức ăn tự nhiên, với 0,5 microgam acid folic bổ sung khi uống lúc đói, hoặc với 0,6 microgam acid folic từ các thực phẩm làm giàu acid folic.

Acid folic dùng trước khi mang thai có thể làm giảm nguy cơ khuyết tật ở ống thần kinh của thai nhi. Có mối liên quan giữa nồng độ homocysteine với nguy cơ bệnh thiếu máu cơ tim và đột quỵ. Folat là một chất điều hòa quan trọng trong chuyển hóa homocysteine; nồng độ homocysteine trong máu liên quan nghịch với nồng độ folat trong máu. Nhưng bổ sung acid folic chưa thấy có lợi hoặc hại quan trọng nào đối với nguy cơ bệnh tim mạch, bệnh mạch vành, đột quỵ hoặc tử vong do tất cả các nguyên nhân.

Acid folic và sinh ung thư: Ý kiến còn chưa rõ ràng. Nghiên cứu trên động vật gợi ý acid folic có thể có 2 tác dụng điều tiết đối với sinh ung thư, phụ thuộc vào liều và thời gian bổ sung. Thiếu folat có thể ức chế tiến triển của ung thư đã hình thành, trong khi đó bổ sung acid folic có thể thúc đẩy tiến triển của ung thư. Tuy nhiên, ở mô bình thường, thiếu folat có thể tạo điều kiện thuận lợi cho mô chuyển thành ung thư và bổ sung folat một lượng nhỏ có thể làm mất u phát triển.

Liều cao hơn liều sinh lý có thể làm tăng tiến triển của ung thư. Như vậy dùng folat trước khi có u có thể ngăn phát triển u, nhưng một khi đã có tổn thương sớm của u thì lại làm tăng phát triển u. Do người bị ung thư tiêu thụ nhiều acid folic hơn người bình thường, cho nên phải luôn chú ý đến tác dụng phụ của acid folic đối với tiến triển, tái phát và di căn của u và cần phải nghiên cứu về bổ sung folat cho người bị ung thư.

Chỉ định

Trạng thái thiếu acid folic: Thiếu máu nguyên hồng cầu không lò và hồng cầu to do thiếu folat.

Người mang thai: Dự phòng dạng ống thần kinh ở bào thai 4 tuần trước khi mang thai và tiếp tục 8 tuần sau khi mang thai.

Trạng thái thiếu acid folic: Do dinh dưỡng (suy dinh dưỡng), kém hấp thu (bệnh sprue nhiệt đới), tăng nhu cầu (mang thai, thiếu máu huyết tán mạn tính), tăng mắt (thâm phân máu) hoặc dùng các thuốc đối kháng folat.

Không dùng cho thiếu hụt folat do các chất ức chế dihydrofolate reductase. Phải dùng calci folinat.

Chống chỉ định

Không được dùng acid folic riêng biệt hay dùng phối hợp với vitamin B₁₂ với liều không đủ để điều trị thiếu máu nguyên hồng cầu không lò chua chẩn đoán được chắc chắn.

Mẫn cảm với thuốc.

Thận trọng

Phải rất thận trọng khi dùng acid folic để điều trị thiếu máu chà rô nguyên nhân vì acid folic có thể làm giảm các biểu hiện thiếu máu do thiếu vitamin B₁₂, nhưng không ngăn chặn được các triệu chứng thần kinh, dẫn đến tổn thương thần kinh rất nặng.

Thời kỳ mang thai

Nhu cầu acid folic tăng cao khi mang thai. Thiếu acid folic có thể gây tổn hại cho thai nhi. Nên bổ sung acid folic cho người mang thai 1 tháng trước và 2 - 3 tháng đầu mang thai để dự phòng dị dạng óng thần kinh cho thai nhi, nhất là những người đang được điều trị động kinh hay sốt rét, vì các thuốc điều trị các bệnh này có thể gây thiếu hụt acid folic.

Thời kỳ cho con bú

Acid folic bài tiết nhiều vào sữa mẹ. Mẹ cho con bú dùng được acid folic và dùng suốt trong thời gian cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Ngứa, nổi ban, mày đay. Có thể có rối loạn tiêu hóa.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Thường dùng đường uống. Khi kém hấp thu, có thể tiêm dưới da, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch. Liều lượng khi tiêm (natri folat) được tính theo acid folic.

Người bệnh thiếu acid folic thường đáp ứng nhanh với điều trị. Trong vòng 24 giờ đầu điều trị, người bệnh cảm thấy dễ chịu, sáng khoái và trong vòng 48 giờ, tuy xương đã bắt đầu sản xuất nguyên hồng cầu. Tăng hồng cầu lưới bắt đầu trong vòng 2 - 5 ngày sau khi điều trị.

Liều dùng:

Dự phòng và điều trị thiếu acid folic:

Thiếu máu nguyên hồng cầu không lò do thiếu folat: Người lớn: Acid folic uống 5 mg/ngày trong 4 tháng, có thể tới 15 mg/ngày khi có kém hấp thu. Trẻ em: Cho tới 1 tuổi: 500 microgam/kg/ngày uống 1 lần. Trẻ lớn hơn: Liều giống người lớn (như ở Anh) hoặc liều thấp hơn (ở Mỹ): Acid folic uống 0,25 - 1 mg/ngày cho tới khi có đáp ứng tạo máu, một số trường hợp cần liều cao hơn, đặc biệt khi có kém hấp thu. Liều duy trì thông thường: 400 microgam/ngày. *Dự phòng thiếu máu nguyên hồng cầu không lò ở phụ nữ mang thai:* Liều thông thường: 200 - 500 microgam/ngày.

Thiếu máu huyết tám man tính (bệnh thalassemia, thiếu máu hồng cầu liềm), dự phòng thiếu acid folic cho bệnh nhân chạy thận nhân tạo: Uống liên tục acid folic 5 mg cách 1 hoặc 7 ngày/lần tùy theo chế độ ăn và tốc độ huyết tám.

Dự phòng thiếu acid folic cho trẻ em chạy thận nhân tạo: 250 microgam/kg/ngày 1 lần cho trẻ từ 1 - 12 tháng tuổi; và 5 - 10 mg/ngày cho trẻ lớn hơn.

Dự phòng cho phụ nữ ở tuổi mang thai có nguy cơ cao có dị dạng óng thần kinh cho thai nhi khi mang thai: Acid folic 4 hoặc 5 mg/ngày trước khi mang thai 4 tuần và tiếp tục suốt 3 tháng đầu thai kỳ. Đối với phụ nữ ở tuổi mang thai: 400 microgam/ngày.

Tương tác thuốc

Folat và sulfasalazin: Hấp thu folat có thể bị giảm.

Folat và thuốc tránh thai uống: Các thuốc tránh thai uống làm giảm chuyển hóa của folat và gây giảm folat và vitamin B₁₂ ở một mức độ nhất định.

Acid folic và các thuốc chống co giật: Nếu dùng acid folic để nhằm bổ sung thiếu folat có thể do thuốc chống co giật gây ra thì nồng độ thuốc chống co giật trong huyết thanh có thể bị giảm.

Acid folic và cotrimoxazol: Cotrimoxazol làm giảm tác dụng điều trị thiếu máu nguyên hồng cầu không lò của acid folic.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén và viên nang phải bảo quản trong bao gói kín, để ở nhiệt độ thường và tránh ánh sáng. Đặc biệt dung dịch nước acid folic rất nhạy cảm với nhiệt và dễ bị phân hủy nhanh khi có ánh sáng và/hoặc riboflavin.

Tương ky

Acid folic tương ky với các tác nhân oxy hóa, tác nhân khử và các ion kim loại nặng.

Thông tin qui chế

Acid folic 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

Appeton Essentials Folic Acid.

ACID FUSIDIC

Tên chung quốc tế: Fusidic acid.

Mã ATC: D06AX01, D09AA02, J01XC01, S01AA13.

Loại thuốc: Kháng sinh cấu trúc steroid, hoạt phổ hẹp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén natri fusidat 250 mg.

Hỗn dịch uống acid fusidic 100 mg/2 ml, 250 mg/5 ml.

Lọ bột pha dịch truyền tĩnh mạch natri fusidat 500 mg (tương đương 490 mg acid fusidic), có 10 ml dung môi kèm theo.

Kem (acid fusidic), mỡ (natri fusidat) bôi ngoài 2%, tuýp 15 g, 30 g. Gel nhỏ mắt acid fusidic 1%, tuýp 3 g.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Acid fusidic và dạng muối natri fusidat là một kháng sinh có cấu trúc steroid, thuộc nhóm fusidanin, có tác dụng kìm khuẩn và diệt khuẩn, chủ yếu tác dụng lên vi khuẩn Gram dương.

Acid fusidic úc chế vi khuẩn tổng hợp protein thông qua úc chế một yếu tố cần thiết cho sự chuyên đoạn của các đơn vị phụ peptid và sự kéo dài chuỗi peptid. Mặc dù acid fusidic có khả năng úc chế tổng hợp protein trong tế bào động vật có vú, nhưng do khả năng thâm nhập rất kém vào tế bào chủ nên thuốc có tác dụng chọn lọc chống các chủng vi khuẩn nhạy cảm.

Phổ kháng khuẩn:

Acid fusidic tác dụng tốt trên các chủng *Staphylococcus*, đặc biệt là *S. aureus* và *S. epidermidis* (bao gồm cả những chủng kháng meticilin). *Nocardia asteroides* và nhiều chủng *Clostridium* cũng rất nhạy cảm với thuốc. Các chủng *Streptococcus* và *Enterococcus* ít nhạy cảm hơn.

Hầu hết các chủng Gram âm đều không nhạy cảm với acid fusidic, tuy nhiên thuốc tác dụng tốt đối với *Neisseria* spp., *Bacteroides fragilis*, *Mycobacterium leprae*, và một phần trên *M. tuberculosis*. Thuốc có tác dụng trên một số động vật nguyên sinh bao gồm *Giardia lamblia*, *Plasmodium falciparum*. Ở nồng độ cao, *in vitro*, thuốc có tác dụng úc chế virus phát triển, kể cả HIV, tuy nhiên chưa rõ đó thực sự là tác dụng kháng virus của thuốc hay là tác dụng diện hoạt hoặc tác dụng độc hại tế bào nói chung. Thuốc không có tác dụng đối với nấm.

Kháng thuốc có thể thấy xuất hiện ở các chủng thông thường nhạy cảm với acid fusidic thuộc typ nhiễm sắc thể. Tỷ lệ đột biến kháng thuốc cao *in vitro*. Cho tới nay, chưa thấy kháng chéo với các kháng sinh khác. Acid fusidic rất dễ bị kháng thuốc nên cần kết hợp với các kháng sinh khác.

Dược động học

Natri fusidat được hấp thu tốt sau khi uống. Nồng độ trung bình trong huyết tương khoảng 30 microgam/ml, đạt được 2 - 4 giờ sau khi uống liều đơn 500 mg, tuy có biến động lớn giữa từng người bệnh. Hỗn dịch uống acid fusidic hấp thu kém hơn, nồng độ tối đa trong huyết tương sau khi uống 500 mg hỗn dịch là 23 microgam/ml. Thức ăn làm chậm hấp thu, hấp thu thuốc ở trẻ em nhanh hơn ở người lớn. Có một lượng thuốc tích lũy khi uống nhắc lại và nồng độ thuốc trong huyết tương đã đạt 100 microgam/ml hoặc hơn sau khi dùng natri fusidat 500 mg/lần, ngày 3 lần, trong 4 ngày. Sau khi truyền tĩnh mạch liều 500 mg trong 2 giờ, nồng độ tối đa của thuốc trong huyết thanh khoảng 39 microgam/ml.

Natri fusidat phân bố rộng rãi trong các mô và dịch của cơ thể, kể cả những tổ chức kém tưới máu, bao gồm da, xương, mủ, hoạt dịch, kết mạc, mắt; thuốc thẩm thấu vào tổ chức áp xe ở não, nhưng lượng thuốc vào được dịch não tuy không đáng kể. Thuốc được tìm thấy trong tuần hoàn thai nhi và sữa mẹ. Tỉ lệ liên kết protein huyết tương khoảng hơn 95%. Nửa đời trong huyết tương của thuốc thay đổi tùy theo dạng thuốc. Nếu uống hỗn dịch, nửa đời từ 2 - 3 giờ; nếu dùng thuốc viên, nửa đời là 16 ± 3 giờ, nếu tiêm tĩnh mạch, nửa đời là $11,4 \pm 1,1$ giờ. Thanh thải thuốc tăng khi giảm albumin huyết, giảm khi có ứ mật nặng và không thay đổi khi suy thận.

Thuốc thải trừ qua mật, chủ yếu dưới dạng các chất chuyển hóa, vài chất trong số đó có hoạt tính kháng khuẩn yếu. Khoảng 2% liều dùng thuốc ở dạng không đổi được tìm thấy trong phân. Lượng thuốc thải trừ qua nước tiểu và băng thẩm phân máu rất nhỏ.

Khi bôi ngoài, thuốc thẩm thấu qua da và được thấy trong tất cả các lớp cấu trúc da và dưới da.

Dùng dạng thuốc nhỏ mắt, thuốc thẩm thấu vào thủy dịch và tác dụng kéo dài trong 12 giờ.

Chỉ định

Các trường hợp nhiễm *Staphylococcus* kháng penicilin như áp xe, kể cả áp xe não; nhiễm khuẩn xương, khớp; nhiễm *Staphylococcus* ở người bệnh bị xơ nang tụy; viêm màng trong tim do *Staphylococcus*. Thường dùng phối hợp với các kháng sinh khác.

Dùng ngoài, thuốc được chỉ định cho các trường hợp nhiễm khuẩn mắt và da do *Staphylococcus* như hăm kẽ, chốc.

Chống chỉ định

Nhiễm khuẩn *Staphylococcus* đường niệu (trừ khi do áp xe nhu mô thận) (acid fusidic phân bố trong nhu mô thận nhưng thải trừ qua nước tiểu rất ít).

Suy gan.

Bệnh nhân dị ứng với acid fusidic.

Phụ nữ mang thai.

Thận trọng

Thận trọng khi dùng cho người bị bệnh gan, có bệnh đường mật hoặc tắc mật do tính chất chuyển hóa của thuốc. Cần kiểm tra chức năng gan định kỳ cho những người bệnh dùng thuốc với liều cao hoặc kéo dài hoặc chức năng gan bị suy giảm. Theo dõi chức năng gan trẻ sinh thiếu tháng và trẻ sơ sinh dùng thuốc do chức năng gan chưa hoàn thiện.

Để giảm nguy cơ gặp tác dụng bất lợi khi tiêm truyền tĩnh mạch như co thắt tĩnh mạch, viêm tắc tĩnh mạch và tan máu, dung dịch tiêm phải được đệm và thuốc phải được truyền chậm vào tĩnh mạch lớn lưu thông máu tốt. Giảm calci huyết gấp khi truyền thuốc với

liều cao hơn khuyến cáo, nguyên nhân là do đậm phosphat-citrat có trong chế phẩm. Chống chỉ định tiêm bắp và tiêm dưới da vì gây hoại tử.

Acid fusidic cạnh tranh liên kết albumin với bilirubin *in vitro*, vì vậy cần thận trọng khi dùng cho trẻ sinh thiếu tháng, vàng da, nhiễm acid, hoặc trẻ sơ sinh ốm nặng do nguy cơ vàng da nhân. Cần tính tới lượng natri có trong các chế phẩm natri fusidat (1 viên nén natri fusidat 250 mg chứa 10 mg natri; 1 ml dung dịch sau khi pha chứa 7,26 mg natri).

Không cần giảm liều khi dùng thuốc cho người bệnh suy thận. Dùng tại chỗ, thuốc có thể hấp thu vào tuần hoàn toàn thân trong trường hợp tổn thương da diện rộng hoặc loét ở chân. Các chế phẩm kem và mỡ bôi ngoài không được bôi vào mắt.

Dùng kháng sinh tại chỗ cần giới hạn thời gian điều trị vì có thể tạo chủng vi khuẩn kháng thuốc và gây bội nhiễm những vi khuẩn không nhạy cảm.

Thời kỳ mang thai

Mặc dù chưa có tác dụng gây quái thai trên người, nhưng do thuốc qua được nhau thai, nên tránh dùng acid fusidic cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc bài tiết một lượng nhỏ qua sữa. Cần cân nhắc lợi ích/nguy cơ khi dùng thuốc ở phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ngoài các rối loạn tiêu hóa nhẹ, thuốc nói chung được dung nạp tốt khi uống.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hoá: Đau thượng vị, buồn nôn, nôn.

Mach: Co thắt tĩnh mạch, viêm tĩnh mạch huyết khối (tiêm truyền tĩnh mạch) khi không theo đúng chỉ dẫn.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Vàng da, kích ứng da (bôi ngoài), chức năng gan bất thường.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Dị ứng: Nổi ban (toàn thân).

Máu: Giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu thiếu sắt, giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt và giảm toàn bộ huyết cầu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng thuốc khi người bệnh có biểu hiện dị ứng toàn thân hoặc tại chỗ, khi có những xét nghiệm chức năng gan bất thường.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc dùng đường uống, dùng ngoài (dưới dạng acid fusidic hoặc natri fusidat) hoặc đường tĩnh mạch (dạng natri fusidat). 1 g natri fusidat tương đương với 0,98 g acid fusidic. Do acid fusidic hấp thu kém hơn natri fusidat, trong điều trị, 250 mg acid fusidic chỉ tương đương với 175 mg natri fusidat. Vì thế liều của hỗn dịch acid fusidic (thường dùng cho trẻ em) tương đối cao hơn.

Liều thông thường cho người lớn là một viên nén natri fusidat 500 mg, cứ mỗi 8 giờ một lần. Có thể tăng liều gấp đôi trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng. Để điều trị nhiễm khuẩn *Staphylococcus* ở da, có thể dùng liều 250 mg/lần, 2 lần/ngày.

Liều uống của hỗn dịch acid fusidic: Trẻ dưới 1 tuổi: 50 mg/kg/ngày, chia làm 3 lần. Trẻ từ 1 đến 5 tuổi: 250 mg/lần, 3 lần/ngày. Trẻ từ 5 đến 12 tuổi: 500 mg/lần, 3 lần/ngày. Trẻ trên 12 tuổi và người lớn: 750 mg/lần, 3 lần/ngày.

Trường hợp nhiễm khuẩn nặng có thể dùng natri fusidat truyền tĩnh mạch chậm. Người lớn cân nặng trên 50 kg dùng liều 500 mg/lần, 3 lần/ngày. Trẻ em và người lớn cân nặng dưới 50 kg, dùng liều 6 - 7 mg/kg/lần, 3 lần/ngày. Hòa tan lọ bột tiêm 500 mg với 10 ml dung môi. Sau đó pha vào 250 - 500 ml dịch truyền natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% và truyền trong ít nhất 2 giờ. Không được

tiêm trực tiếp vào tĩnh mạch. Bột pha tiêm sau khi hòa tan vào dung môi có thể bảo quản ở nhiệt độ dưới 25 °C trong vòng 48 giờ. Thuốc bị kết tủa nếu pha với các dịch truyền có pH dưới 7,4.

Kem và mỡ bôi ngoài da 2%: Bôi một lớp mỏng thuốc 1 hoặc 2 lần mỗi ngày lên vùng da bị nhiễm khuẩn sau khi đã rửa sạch, có thể băng lại nếu cần. Tránh bôi thuốc thành lớp dày. Giới hạn đợt điều trị trong 1 tuần.

Gel nhỏ mắt 1%: Nhỏ mắt 2 lần/ngày, vào buổi sáng và buổi tối, mỗi lần 1 giọt vào túi két mạc dưới.

Tương tác thuốc

Mặc dù con đường chuyển hóa chính xác của acid fusidic chưa được xác định, nhưng thuốc có thể tương tác với các thuốc chuyển hóa bằng hệ enzym cytochrom P₄₅₀ ở gan, isoenzym CYP3A4. Vì vậy tránh dùng đồng thời các thuốc này với acid fusidic.

Với các thuốc kháng khuẩn khác: *In vitro* không thấy có tác dụng hiệp đồng giữa acid fusidic và rifampicin hoặc vancomycin. Đôi khi kháng tác dụng của ciprofloxacin đã được thông báo. Tương tác với các penicillin khá phức tạp, hoặc đối kháng tác dụng của một hoặc cả hai thuốc hoặc không có tương tác. Tuy nhiên sử dụng một penicillin kháng tụ cầu cùng với acid fusidic có thể ngăn ngừa sự xuất hiện các thể đột biến của tụ cầu kháng acid fusidic và sự phối hợp này có thể có hiệu quả trên lâm sàng.

Thuốc kháng virus úc ché protease (saquinavir, ritonavir): Có thể có úc ché chuyển hóa lẫn nhau giữa các thuốc úc ché protease và acid fusidic, làm nồng độ các thuốc này đều tăng cao trong huyết tương, dễ gây ngộ độc. Tránh phối hợp với các thuốc này.

Tương kỵ

Bột pha tiêm sau khi hòa tan vào dung môi, tương kỵ với dung dịch tiêm truyền chứa glucose 20% hoặc cao hơn, các dịch truyền lipid, các dịch thẩm tách màng bụng và có thể kết tủa ở các dung dịch có pH dưới 7,4. Không được pha bất cứ thuốc nào vào cùng chai truyền có acid fusidic.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc bảo quản ở nhiệt độ 15 - 25 °C, tránh ẩm, tránh ánh sáng.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Axcel Fusidic; Fendexi; Flusterix; Foban; Fucidin; Fusidic; Germacid; Lafusidex; Nopetigo.

ACID IOPANOIC

Tên chung quốc tế: Iopanoic acid.

Mã ATC: V08AC06.

Loại thuốc: Thuốc chụp X - quang đường mật.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 500 mg có chứa 66,7% iod.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Acid iopanoic là chất cản quang chứa iod hữu cơ, dùng để chụp X-quang kiểm tra túi mật và đường dẫn mật. Thuốc gây tăng hấp thụ tia X khi chiếu qua cơ thể, do đó hiện rõ cấu trúc của cơ quan cần xem. Mức độ cản quang tỷ lệ thuận với nồng độ iod. Acid iopanoic tập trung trong túi mật và khi túi mật co bóp có thể nhìn thấy cả đường mật ngoài gan.

Dược động học

Acid iopanoic hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Sự hấp thu này bị giảm nếu ở ruột không có muối mật. Thuốc liên kết mạnh với hầu hết các protein huyết tương (ít nhất 97%). Ở gan, thuốc liên hợp với glucuronid và giải phóng iod vô cơ trong quá trình chuyển hóa. 65% được bài tiết theo đường mật, số còn lại qua nước tiểu. Acid iopanoic xuất hiện trong túi mật khoảng 4 giờ sau khi uống và đạt nồng độ đỉnh sau khoảng 17 giờ. Khoảng 50% liều dùng bài xuất trong vòng 24 giờ và bài xuất hoàn toàn sau 5 ngày. Tuy nhiên, nồng độ iod gắn protein vẫn có thể tồn tại trong vài tháng.

Chỉ định

Dùng acid iopanoic theo đường uống để chụp X-quang đường mật. Song phương pháp này không còn là xét nghiệm chủ yếu để đánh giá bệnh về túi mật nữa. Hiện nay, chụp siêu âm là phương pháp được lựa chọn cho phần lớn người bị nghi ngờ mắc bệnh túi mật. Phương pháp uống chất cản quang để chụp X-quang đường mật chỉ được chỉ định trong những trường hợp chẩn đoán không chắc chắn sau khi đã siêu âm, đặc biệt là trong viêm đường mật mãn tính hoặc khi cần đếm số lượng hoặc đo kích thước của sỏi mật để tiến hành kỹ thuật nghiên sỏi bằng sóng sốc ngoài cơ thể (ESWL: extracorporeal shock wave lithotripsy) hay để dùng thuốc làm tan sỏi.

Cũng chỉ định uống acid iopanoic để chụp X-quang đường mật nhằm quan sát các ống dẫn mật. Tuy nhiên, chụp lắp lánh đường mật sau khi tiêm tĩnh mạch các chất ghi dấu phóng xạ có khả năng bài tiết nhanh theo đường mật vẫn là cách được ưa chuộng hơn, nhất là ở những người bị nghi ngờ viêm túi mật cấp.

Có thể dùng acid iopanoic là thuốc thay thế để điều trị bệnh cường giáp Graves khi có chống chỉ định với các thuốc điều trị thông thường hoặc khi cần xử trí nhanh hiện tượng nhiễm độc tuyến giáp, do thuốc có tác dụng làm giảm quá trình chuyển hóa thyroxin thành triiodothyronin và úc ché quá trình giải phóng các hormone tuyến giáp. Về hiệu quả điều trị đối với các thể cường giáp khác như bướu đa nhân độc (toxic multinodular goiter) vẫn chưa được nghiên cứu.

Chống chỉ định

Với người có bệnh gan thận tiến triển hay suy thận nặng, người mẫn cảm với các hợp chất chứa iod.

Không nên dùng cho người bị rối loạn tiêu hóa, vì thuốc hấp thu kém, do đó hình ảnh chụp X-quang sẽ không rõ.

Thận trọng

Nên dùng thận trọng acid iopanoic đối với người bị viêm đường mật, cường giáp trạng rõ rệt, tăng acid uric máu.

Thuốc có tác dụng tăng thải trừ acid uric qua thận gần tương đương với probenecid. Tuy tác dụng này không được xác định là có liên quan đến nhiễm độc thận, nhưng cho người bệnh uống đủ nước vẫn là biện pháp nhằm giảm bớt nguy cơ gây biến chứng thận. Nếu dùng nhiều liều chất cản quang, thì cần phải theo dõi chức năng thận.

Không nên dùng gấp đôi liều chất cản quang cho người có tiền sử bệnh thận vì sự kích ứng thận ở những người mẫn cảm có thể gây phản xạ co thắt mạch dẫn đến tắc nghẽn mạch tủy phân hay hoàn toàn. Vì vậy, đối với người bị bệnh thận cần phải thăm dò đánh giá chức năng thận trước khi dùng thuốc và vài ngày sau khi dùng thuốc.

Ở người vừa mới có biểu hiện bệnh động mạch vành, biện pháp dự phòng hợp lý là dùng atropin để tránh bị kích thích do tác dụng tiết acetylcholin của chất chụp X - quang đường mật.

Sử dụng chất cản quang chứa iod có thể ảnh hưởng đến các xét nghiệm chức năng tuyến giáp và cả một số xét nghiệm máu và nước tiểu.

Thời kỳ mang thai

Cần tránh chụp X-quang vùng bụng trong thời gian mang thai. Chất cản quang có thể truyền qua nhau thai và người ta chưa biết acid iopanoic có thể gây hại cho bào thai hay không khi dùng cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Acid iopanoic bài tiết vào sữa, nhưng chưa có tài liệu nào ghi nhận những tai biến xảy ra ở người. Tuy nhiên, cần phải cân nhắc lợi - hại khi dùng thuốc cho người mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Tiêu chảy nhẹ, buồn nôn và nôn (từ nhẹ đến trung bình).

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Co thắt hay co cứng bụng hay dạ dày, tiêu chảy nặng, buồn nôn và nôn (nặng hay liên tục).

Tiết niệu: Đi tiểu khó hoặc đau, mót tiểu thường xuyên.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Phản ứng quá mẫn: Ngứa, nổi mẩn hoặc phát ban và phù nề ở da.

Tiết niệu: Suy thận cấp.

Huyết học: Giảm tiểu cầu tạm thời kèm với châm xuất huyết, chảy máu hoặc thâm tím ở da.

Phản ứng khác: Đau đầu, ợ nóng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Điều trị triệu chứng nếu thấy cần thiết.

Liều lượng và cách dùng

Chụp X-quang đường mật:

Acid iopanoic được dùng đường uống. Liều thường dùng là 3 g uống với nước khoảng 14 giờ trước khi chụp. Kết quả của một nghiên cứu lớn cho thấy, uống mỗi giờ 500 mg acid iopanoic tổng cộng 6 liều bắt đầu từ 18 giờ trước khi chụp cho kết quả cản quang của túi mật tốt hơn. Không được dùng quá 6 g acid iopanoic trong vòng 24 giờ. Các thủ thuật cho uống thuốc với nhiều liều nhắc lại trong nhiều ngày không được tiến hành trên người cao tuổi.

Để chụp X-quang đường mật ở trẻ em, các liều acid iopanoic từ 50 - 150 mg/kg với nước khoảng 3 - 5 giờ trước khi chụp cho kết quả tốt. Vì nhìn thấy hình túi mật ở trẻ em sớm hơn ở người lớn; cản quang tối đa 4 - 9 giờ sau khi uống acid iopanoic. Một hay nhiều ngày trước khi chụp, người bệnh cần ăn một chế độ có mỡ để kích thích túi mật trở nên rõ ràng không. Từ khi uống thuốc đến khi chụp, không được ăn uống gì khác ngoài nước.

Nếu chụp X-quang túi mật không thành công, có thể uống một liều thứ hai 3 g vào buổi tối hôm chụp lần đầu, rồi chụp tiếp vào lúc 14 giờ sau. Một cách khác là uống 6 g sau lần chụp thứ nhất ít nhất 5 - 7 ngày, rồi lại chụp lại.

Chóng cường tuyến giáp (bệnh Graves): Uống 500 - 1 000 mg một lần mỗi ngày.

Tương tác thuốc

Dùng kết hợp với cholestyramin có thể có ảnh hưởng đến tác dụng của acid iopanoic, vì vậy nếu cần thiết nên tiến hành chụp X-quang với acid iopanoic ít nhất một tuần sau khi ngừng cholestyramin.

Dùng liều cao các hợp chất iod thơm như các chất dùng để chụp đường tiết niệu và hệ mạch máu đồng thời hoặc sau một thời gian ngắn dùng chất cản quang đường mật, rất có thể làm tăng thêm các phản ứng độc.

Có thể làm giảm sự hấp thu các thuốc điều trị đường tiêu hóa khi sử dụng cùng với acid iopanoic.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 40 °C. Tốt nhất nên bảo quản trong khoảng 15 - 30 °C, trừ khi có quy định đặc biệt của nơi sản xuất.

Để trong lọ kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Tiêu chảy nặng, buồn nôn và nôn nhiều, rối loạn tiêu tiện.

Xử trí: Vì không có thuốc giải độc đặc hiệu đối với các thuốc chụp X-quang đường mật nên có thể điều trị triệu chứng bằng cách:

Rửa dạ dày.

Thụt thảo.
Uống nhiều nước để tránh bị cô đặc và có thể bị túa hay kết tinh thuốc, hoặc acid uric ở thận.

Kiềm hóa nước tiểu để hòa tan phức glucuronid được hình thành và acid uric.

Dùng cholestyramin để làm giảm hấp thu thuốc chụp X-quang đường mật.

Theo dõi huyết áp.

ACID IOXAGLIC

Tên chung quốc tế: Ioxaglic acid.

Mã ATC: V08AB03.

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

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ 10, 50, 100 ml để tiêm, có các hàm lượng:

39,3% meglumin ioxaglat và 19,6% natri ioxaglat, tương ứng với 320 mg iod/ml;

24,6% meglumin ioxaglat và 12,3% natri ioxaglat, tương ứng với 200 mg iod/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Acid ioxaglic là thuốc cản quang loại dime có 6 nguyên tử iod trong phân tử, ở dạng ion, có nồng độ osmol/kg thấp, tan trong nước. So với loại monome, loại dime này có cùng mật độ cản quang, nhưng nồng độ osmol/kg thấp hơn nên độ nhớt nhỏ hơn và ít gây phản ứng có hại hơn. Thuốc này có khả năng làm giảm nguy cơ tạo cục máu đông trong ống thông hay ống dẫn trong tái tạo mạch máu.

Acid ioxaglic thường được dùng dưới dạng dung dịch chứa một hỗn hợp các muối natri và meglumin ioxalat. Các dung dịch thường dùng chứa 39,1% meglumin ioxalat và 19,6% natri ioxalat (tương đương với 320 mg/ml iod) hoặc 24,6% meglumin và 12,3% natri ioxalat (tương đương với 200 mg/ml iod). Liều lượng và nồng độ dùng phụ thuộc vào thủ thuật và đường dùng.

Dược động học:

Khi tiêm vào mạch máu, thuốc phân bố trong hệ mạch và khu vực gian bào, không làm tăng đáng kể thể tích máu lưu chuyển và không gây rối loạn cân bằng huyết động. Thuốc cũng có thể được bơm tại chỗ. Thuốc rất ít liên kết với protein huyết tương (< 2%). Ở nam giới, nửa đời thải trừ là 1,5 giờ và thể tích phân bố toàn bộ trung bình là 245 ml/kg.

Khoảng 90% liều tiêm thải trừ ở dạng không đổi vào nước tiểu trong vòng 24 giờ. Trong trường hợp suy thận, thuốc cũng thải trừ qua mật, mồ hôi và nước bọt.

Nửa đời thải trừ khoảng 90 phút và kéo dài hơn ở người suy thận. Thuốc qua được hàng rào nhau thai và vào sữa mẹ.

Thuốc có thể thải trừ bằng thẩm phân máu hay màng bụng.

Chỉ định

Dùng cho trẻ em và người lớn.

Loại 320 mg iod/ml:

Chụp X-quang đường niệu qua tĩnh mạch, chụp mạch các vùng (kết

cả ở não và mạch vành), chụp khớp, chụp đường tiêu hóa, chụp tử cung - vòi trứng, chụp tuyến nước bọt.

Loại 200 mg iod/ml:

Chụp X quang tĩnh mạch.

Chụp mạch kỹ thuật số.

Chụp cắt lớp vi tính (xem hướng dẫn của nhà sản xuất để tuân thủ).

Chống chỉ định

Người mẫn cảm với acid ioxaglic hoặc các thành phần của thuốc.

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

Người có tiền sử dị ứng.

Nhiễm độc tuyến giáp rõ.

Chụp tử cung - vòi trứng ở người mang thai.

Tiêm dưới màng nhè (hoặc ngoài màng cứng) vì có thể gây co giật dẫn đến tử vong.

Thận trọng

Như mọi thuốc cản quang chứa iod, acid ioxaglic có thể gây phản ứng từ nhẹ đến nặng thậm chí gây tử vong. Do đó, phải thận trọng khi dùng các thuốc này và luôn có sẵn sàng các phương tiện hồi sức cấp cứu ngay. 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.

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).

Trẻ sơ sinh: Khi dùng thuốc cho trẻ sơ sinh, nhất là trẻ đẻ thiếu tháng, do nguy cơ bị giảm năng tuyến giáp tạm thời do thừa iod, nên cần định lượng TSH và có thể cả T₄ tự do 7 - 10 ngày và 1 tháng sau khi dùng thuốc.

Cần tránh mất nước trước khi xét nghiệm và duy trì bài niệu nhiều ở người suy thận, đái tháo đường, u tuy xương, tăng acid uric máu và cả ở trẻ nhỏ và người cao tuổi vừa xơ động mạch.

Thời kỳ mang thai

Acid ioxaglic 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.

Giống như các thủ thuật X quang khác, hết sức thận trọng trên phụ nữ mang thai.

Chống chỉ định chụp tử cung - vòi trứng ở người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Tuy chưa có thông tin về tác hại, nhưng thuốc này có vào sữa mẹ, nên cần sử dụng rất thận trọng cho người đang cho con bú.

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 ≤ 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, 1/1 000 ≤ ADR < 1/100

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

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Da, niêm mạc: Ngay lập tức: Ngứa, hồng ban, mày đay khu trú hoặc lan rộng, phù mặt, phù Quinek. Muộn hơn: Eczema, phát ban, đám sần, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell.

Hô hấp: Cough 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. Khi 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

Đa số các ADR phụ thuộc vào đường dùng, tốc độ tiêm, khối lượng và nồng độ thuốc. Đa số ADR xảy ra trong vòng 5 - 10 phút nhưng cũng có thể muộn.

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 hóa, thần kinh, hô hấp, tim mạch ... Không thể dự đoán trước được, làm test với iod cũng không cho biết trước được sốc. Mức độ nặng rất thay đổi, từ nhẹ, vừa, đến rất nặng, tử vong. Do đó, luôn luôn phải sẵn sàng phương tiện 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 320 mg iod/ml:

Liều trung bình đường vào trong mạch hoặc vào khoang được khuyến cáo:

Chỉ định	Liều trung bình	Tổng thể tích (tối thiểu - tối đa)(ml)
Chụp đường tiết niệu qua đường tĩnh mạch (phải nhìn ăn nhung không hạn chế uống). Liều phụ thuốc vào cân nặng và chức năng thận	1 mg/kg	50 - 150
Chụp mạch: Tiêm vào mạch máu	Liều tổng cộng không được quá 4 - 5 ml/kg; tiêm làm nhiều lần, không vượt quá 100 ml mỗi lần tiêm, tốc độ tiêm tùy thuộc từng thủ thuật.	75 - 400
Chụp khớp: Tiêm trong khớp	Liều phụ thuốc từng khớp	5 - 20
Thăm khám đường tiêu hóa: Bom trực tiếp vào ống tiêu hóa		

- Người lớn: Uống	200 ml thuốc, thêm 250 ml nước	< 500
Đường trực tràng	400 ml thuốc, thêm 400 ml nước	< 1 500
- Trẻ em: Uống	40 ml thuốc, thêm 10 ml nước	< 100
Đường trực tràng	30 ml đến 150 ml thuốc không pha	< 200
Chụp cắt lớp vi tính toàn thân ở người lớn	50 ml thuốc, thêm 950 ml nước	< 1 300
Chụp tử cung - vòi trứng: Tiêm vào trong tử cung bằng đường dưới	Phụ thuộc vào thể tích tử cung	5 - 20
Chụp tuyến nước bọt: Tiêm vào óng tiết	3 ml	1 - 6

Loại 200 mg iod/ml:

Chụp X quang tĩnh mạch: Liều thường dùng từ 100 - 200 ml.

Chụp mạch kỹ thuật số: Liều dùng tùy theo vùng và kỹ thuật thực hiện.

Tương tác thuốc

Tương tác thuốc - thuốc:

Metformin: Nhiễm acid lactic có thể xảy ra do suy thận chức năng gây ra do thăm khám X-quang ở người bệnh đái 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 iod 131. Khi dự kiến chụp tia 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 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, hiểm hóc 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 định lượng *in vitro* 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 ky

Acid ioxaglic tương ky với với nhiều loại thuốc. Vì vậy, không trộn thuốc khác vào chung bơm tiêm với acid ioxaglic.

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 ở nhiệt độ 25 °C, tránh ánh sáng.

Thông tin qui chế

Muối natri của acid ioxaglic và meglumin có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

ACID NALIDIXIC

Tên chung quốc tế: Nalidixic acid.

Mã ATC: J01MB02.

Loại thuốc: Quinolon kháng khuẩn.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 0,25 g, 0,5 g, 1,0 g acid nalidixic.

Hỗn dịch uống 5 ml có chứa 0,25 g acid nalidixic.

Dược lý học và cơ chế tác dụng

Acid nalidixic là một 4-quinolon có phổ kháng khuẩn rộng, tác dụng với hầu hết các vi khuẩn hiếu khí Gram âm như *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Salmonella* và *Shigella*, thường nhạy cảm với thuốc. Tuy nhiên, *Pseudomonas aeruginosa*, vi khuẩn Gram dương (*Enterococcus* và *Staphylococcus*), vi khuẩn ký khí không nhạy cảm với acid nalidixic. Phần lớn các nhiễm khuẩn đường tiết niệu cấp và mạn tính do vi khuẩn đường ruột Gram âm. Vì vậy, acid nalidixic thường được dùng để trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu.

Các cầu khuẩn đường ruột (*Enterococcus*) và *Staphylococcus saprophyticus* là nguyên nhân chủ yếu gây viêm đường tiết niệu và kháng lai acid nalidixic.

Acid nalidixic không ảnh hưởng đến vi khuẩn ký khí đường ruột, đây là điều quan trọng để giữ cân bằng sinh thái vi khuẩn đường ruột.

Acid nalidixic can trở quá trình sao chép của DNA vi khuẩn bằng cách ức chế hoạt tính DNA gyrase (topoisomerase).

Kháng thuốc: Vi khuẩn kháng thuốc xảy ra nhanh, đôi khi trong vòng một vài ngày đầu điều trị, nhưng không lan truyền hay qua trung gian R-plasmid. Kháng chéo xảy ra với acid oxolinic và cinoxacin. Trục khuẩn ly và thương hàn kháng cloramphenicol/ sulfamethoxazol/ ampicilin vẫn nhạy cảm với acid nalidixic.

Dược động học

Acid nalidixic hấp thu nhanh và giàn như hoàn toàn từ đường tiêu hóa và đạt nồng độ đỉnh 20 - 40 microgam/ml, sau khi uống 1 - 2 giờ liều 1 g. Nửa đời huyết tương khoảng 1 - 2,5 giờ.

Acid nalidixic chuyển hóa một phần thành acid hydroxynalidixic, có tác dụng kháng khuẩn giống acid nalidixic và ứng với khoảng 30% tác dụng của thuốc ở trong máu. Khoảng 93% acid nalidixic và 63% acid hydroxy nalidixic liên kết với protein huyết tương. Cá acid nalidixic và acid hydroxynalidixic chuyển hóa nhanh thành dẫn chất glucuronid và acid dicarboxylic không có hoạt tính. Chất chuyển hóa không hoạt tính chính là acid 7-carboxynalidixic thường chỉ phát hiện được trong nước tiểu.

Acid nalidixic và các chất chuyển hóa được đào thải nhanh qua nước tiểu trong vòng 24 giờ. Trên 80% thuốc đào thải qua nước tiểu là những chất chuyển hóa không có tác dụng, nhưng nồng độ đỉnh trong nước tiểu của thuốc không biến đổi và của chất chuyển hóa có tác dụng ở khoảng từ 150 - 200 microgam/ml, đạt được sau khi uống 3 - 4 giờ liều 1 g (hầu hết các vi khuẩn nhạy cảm bị ức chế ở nồng độ ≤ 16 microgam/ml). Acid hydroxynalidixic chiếm khoảng 80 - 85% tác dụng trong nước tiểu. Probenecid làm giảm

bài tiết thuốc qua nước tiểu. Khoảng 4% liều đào thải qua phân. Acid nalidixic qua nhau thai và vào sữa mẹ rất ít (ở dạng vết).

Chỉ định

Nhiễm khuẩn đường tiêu niệu dưới chưa có biến chứng do vi khuẩn Gram âm, trừ *Pseudomonas*. Acid nalidixic trước đây đã được dùng trong điều trị nhiễm khuẩn đường tiêu hóa do các chủng nhạy cảm *Shigella sonnei*, nhưng hiện nay có những thuốc kháng khuẩn khác (như các fluoroquinolon, cotrimoxazol, ampicilin, ceftriaxon) được ưa dùng hơn để điều trị nhiễm khuẩn do *Shigella*.

Chống chỉ định

Suy thận nặng, loạn tạo máu (thiếu máu), động kinh, tăng áp lực nội sọ, trẻ em dưới 3 tháng tuổi, mẫn cảm với acid nalidixic hoặc các quinolon khác.

Thận trọng

Thận trọng khi dùng trong trường hợp giảm chức năng gan, giảm chức năng thận ở mức độ vừa và thiếu enzym G₆PD. Kiểm tra công thức máu, chức năng gan và thận nếu dùng thuốc liên tục trên 2 tuần. Acid nalidixic và các thuốc liên quan gây thoái hóa các khớp mang trọng lượng cơ thể ở động vật chưa trưởng thành, cần nhắc khi sử dụng với người bệnh dưới 18 tuổi, phụ nữ mang thai và cho con bú. Dùng thuốc khi xuất hiện triệu chứng đau dây thần kinh ngoại biên, đau khớp. Tránh tiếp xúc trực tiếp với ánh nắng mặt trời hoặc đèn cực tím trong khi điều trị.

Thời kỳ mang thai

Acid nalidixic đi qua hàng rào nhau thai. Chưa có những nghiên cứu đầy đủ và được kiểm tra chặt chẽ trên người. Tuy nhiên, acid nalidixic và các hợp chất liên quan đã gây bệnh khớp ở động vật còn non, vì vậy không nên dùng acid nalidixic trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Acid nalidixic bài tiết vào sữa mẹ ở dạng vết. Đã có thông báo về một trẻ bú sữa mẹ bị thiếu máu tan máu (mà không có bằng chứng gây thiếu hụt G₆PD) trong thời gian bà mẹ có uống acid nalidixic. Tuy nhiên, hầu hết trường hợp không có vấn đề gì xảy ra, nên acid nalidixic vẫn có thể dùng trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Không có tỷ lệ chính xác về các phản ứng có hại của thuốc dựa trên những thử nghiệm lâm sàng. Tuy nhiên, acid nalidixic thường dung nạp tốt và phản ứng có hại thường nhẹ.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Nhức đầu.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ợ chẩy, đau bụng.

Mắt: Nhìn mờ, nhìn đôi, nhìn màu không chuẩn.

Da: Phản ứng mẫn cảm ánh sáng với các mụn nước trong trường hợp phơi nắng khi điều trị hoặc sau điều trị.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh trung ương: Tăng áp lực nội sọ đặc biệt ở trẻ nhỏ.

Da: Mày đay, ngứa, cảm quang.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thần kinh trung ương: Lú lẫn, ảo giác, ác mộng.

Toàn thân: Phản ứng phản vệ.

Máu: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ura eosin, thiếu máu tan máu nhất là ở người thiếu hụt glucose-6-phosphat dehydrogenase.

Khác: Phù mạch, đau khớp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng thuốc nếu người bệnh có biểu hiện dị ứng, lo lắng, ảo giác, co giật. Dùng adrenalin, glucocorticoid, oxy khi người bệnh

mẫn cảm với thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Người lớn: 4 g/ngày, chia 4 lần, dùng ít nhất 7 ngày, nếu tiếp tục điều trị kéo dài trên 2 tuần, phải giảm liều xuống một nửa.

Trẻ em từ 3 tháng đến 12 tuổi: 55 - 60 mg/kg/ngày, chia làm 4 lần. Nếu điều trị kéo dài, nên dùng liều 30 - 33 mg/kg/ngày.

Nếu độ thanh thải creatinin trên 20 ml/phút, có thể dùng liều bình thường.

Nếu độ thanh thải creatinin dưới 20 ml/phút (creatinin huyết thanh trên 360 micromol/lít), liều trong 24 giờ phải cân nhắc giảm xuống còn 2 g. Mặc dù tác dụng kháng khuẩn của acid nalidixic không bị ảnh hưởng bởi pH nước tiểu, sử dụng đồng thời với natri bicarbonat hoặc natri citrat có thể làm tăng nồng độ của thuốc có hoạt tính trong nước tiểu. Khi phối hợp acid nalidixic và natri citrat, liều dùng cho người lớn là 660 mg/lần, 3 lần/ngày, trong 3 ngày.

Vì kháng thuốc có thể xảy ra nhanh, nếu điều trị bằng acid nalidixic mà không đem lại kết quả âm tính khi nuôi cấy vi khuẩn ở nước tiểu trong vòng 48 giờ, thì nên dùng một thuốc kháng khuẩn khác.

Tương tác thuốc

Nồng độ theophyllin trong huyết tương tăng lên khi dùng đồng thời với acid nalidixic. Acid nalidixic có thể làm tăng nồng độ cafein do ảnh hưởng đến chuyển hóa của cafein. Acid nalidixic làm tăng tác dụng của thuốc chống đông dạng uống như warfarin, một phần có thể do có sự chuyển đổi của chất chống đông ra khỏi vị trí gắn của nó trong huyết tương, có thể phải giảm liều thuốc chống đông. Có thể có nguy cơ tăng độc tính thận khi acid nalidixic được dùng cùng với ciclosporin.

Các thuốc kháng acid dạ dày có chứa magnezi, nhôm, calci, sucralfat và các cation hóa trị 2 hoặc 3 như kẽm, sắt có thể làm giảm hấp thu acid nalidixic, dẫn đến làm giảm nồng độ acid nalidixic trong nước tiểu rất nhiều do vậy nên uống thuốc trước hoặc sau các thuốc trên 2 giờ.

Probenecid làm giảm bài xuất nên tăng nồng độ acid nalidixic trong huyết tương.

Cloramphenicol, nitrofurantoin, tetracyclin làm giảm tác dụng điều trị của acid nalidixic.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén và nhũ dịch acid nalidixic uống trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Không được để đóng băng nhũ dịch acid nalidixic.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Loạn tâm thần độc, co giật, tăng áp lực nội sọ, toan chuyển hóa, buồn nôn, nôn, và ngứa lịm có thể xảy ra.

Điều trị: Rửa dạ dày khi mới dùng thuốc. Nếu thuốc đã được hấp thu, nên truyền dịch và dùng biện pháp hỗ trợ như thở oxy và hô hấp nhân tạo. Liệu pháp chống co giật có thể được chỉ định trong trường hợp rất nặng.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Aginalxic; Axodic-500; Becodixic; Glomelid; Graxidcure; Intermedic Nalidixic Acid; Itadixic; Nadixlife; Nalibigra 500; Nalicid; Nalidixic; Naligram; Napain; Negradixid; Negative; Nergamdicin; Nivirxone; pms-Nalox 500; Quinoneg 500; Roxnic; Squalid Dry Syrup; Uroneg; Winonyn.

ACID PANTOTHENIC

Tên chung quốc tế: Pantothenic acid.

Mã ATC: Dexpanthenol: A11HA30; D03AX03, S01XA12.

Calci pantothenat: A11HA31; D03AX04.

Loại thuốc: Vitamin tan trong nước, vitamin nhóm B (vitamin B₅).

Dạng thuốc và hàm lượng

Acid pantothenic

Viên nén: 50 mg; 100 mg; 200 mg; 250 mg; 500 mg.

Viên nén giải phóng chậm: 500 mg, 1 000 mg.

Calci pantothenat

Viên nén: 10 mg; 25 mg; 50 mg; 100 mg; 218 mg; 500 mg; 545 mg.

Dexpanthenol (dẫn chất alcol của acid D-pantothenic):

Viên nén: 100 mg.

Thuốc tiêm: 250 mg/ml (ống tiêm 2 ml).

Kem bôi tại chỗ: 2%.

Thuốc phun bọt.

Dịch truyền tĩnh mạch: Phối hợp với các vitamin khác, chất điện giải.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Acid pantothenic còn gọi là vitamin B₅ là một chất chống oxy hóa hòa tan trong nước, cần thiết cho chuyển hóa trung gian của hydrat carbon, protein và lipid. Acid pantothenic là tiền chất của coenzym A cần cho phản ứng acetyl hóa (hoạt hóa nhóm acyl) trong sản tạo glucose, giải phóng năng lượng từ hydrat carbon, tổng hợp và giáng hóa acid béo, tổng hợp sterol và nội tiết tố steroid, porphyrin, acetylcholin và những hợp chất khác. Acid pantothenic cũng cần thiết cho chức năng bình thường của biểu mô.

Ở người, acid pantothenic cần thiết phải lấy từ thức ăn. Nguồn thực phẩm giàu acid pantothenic gồm có thịt, rau quả, hạt ngũ cốc, trứng và sữa. Lượng thích hợp cho người lớn khoảng 5 mg/ngày, tăng tới 6 mg ở người mang thai và 7 mg ở người nuôi con bú (Viện Hàn lâm khoa học quốc gia Hoa Kỳ khuyến cáo). Thiếu hụt acid pantothenic ở người rất hiếm xảy ra vì acid này phân bố rộng khắp trong thực phẩm, trừ trường hợp có kết hợp với bệnh pellagra hoặc thiếu hụt các vitamin nhóm B khác. Thiếu acid pantothenic thực nghiệm (bằng cách dùng acid omega methylpantothenic, một chất đối kháng chuyển hóa, hoặc bằng chế độ ăn không có acid pantothenic), cho thấy các triệu chứng như ngứa gà, mòn mệt, nhức đầu, dị cảm ở chân và tay kèm theo tăng phản xạ và yếu cơ chi dưới, rối loạn tim mạch, tiêu hóa, thay đổi tính khí, và tăng nhạy cảm với nhiễm khuẩn.

Acid pantothenic không có tác dụng được lý nổi bật khi dùng cho động vật thí nghiệm hoặc cho người, ngay cả khi dùng liều cao. Khi tiêm liều cao dexpanthenol đã được báo cáo là làm tăng nhu động ruột dạ dày do kích thích acetyl hóa cholin thành acetylcholin; tuy vậy, hiệu quả của thuốc không được chứng minh.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, acid pantothenic dễ được hấp thu qua đường tiêu hóa. Nồng độ pantothenat bình thường trong huyết thanh là 100 microgam/ml hoặc hơn.

Phân bố: Dexpanthenol dễ dàng chuyển hóa thành acid pantothenic, chất này phân bố rộng rãi trong mô cơ thể, chủ yếu dưới dạng coenzym A. Nồng độ cao nhất của dexpanthenol có trong gan, tuyến thượng thận, tim và thận. Sữa người mẹ cho con bú, ăn chế độ bình thường, chứa khoảng 2 microgam acid pantothenic trong 1 ml.

Đào thải: Khoảng 70% liều acid pantothenic uống thải trừ ở dạng không đổi trong nước tiểu và khoảng 30% trong phân.

Chỉ định

Khi thiếu hụt acid pantothenic (có kết hợp pellagra hoặc thiếu hụt các vitamin nhóm B khác), khi đó nên dùng sản phẩm đa vitamin có chứa acid pantothenic.

Trong một số trường hợp viêm dây thần kinh ngoại biên, chuột rút cơ chân ở người mang thai và nghiện rượu, hội chứng nóng rát ở chân, và viêm lưỡi không khỏi khi điều trị bằng những vitamin khác.

Sử dụng tại chỗ để chữa ngứa và những bệnh da nhẹ khác.

Thuốc phun bọt dexpanthenol còn được chỉ định chữa bong da.

Liệt ruột sau mổ, đẻ.

Chống chỉ định

Không có chống chỉ định.

Thận trọng

Không được tiêm dexpanthenol để điều trị tắc ruột cơ học. Đối với liệt ruột, cần chú ý đến bồi phụ nước và điện giải, chống thiếu máu, giảm protein huyết, chống nhiễm khuẩn, tránh dùng thuốc làm giảm nhu động ruột. Nếu bụng căng hơi nhiều, đặt ống thông hơi.

Dexpanthenol có thể kéo dài thời gian chảy máu nên phải sử dụng rất thận trọng ở người có bệnh ưa chảy máu hoặc có nguy cơ chảy máu khác.

Thời kỳ mang thai

Không có tư liệu về tác dụng có hại với thai khi dùng acid pantothenic với liều bình thường cần thiết hàng ngày trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không có tư liệu về tác dụng có hại với trẻ bú sữa, khi mẹ dùng acid pantothenic với liều bình thường cần thiết hàng ngày trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Acid pantothenic nói chung không gây độc. Dexpanthenol có thể gây phản ứng dị ứng nhẹ như ngứa, ỉa chảy, nhưng hiếm gặp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải ngừng dùng dexpanthenol nếu có phản ứng dị ứng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Acid pantothenic và calci pantothenat được dùng đường uống. Dexpanthenol thường được tiêm bắp hoặc truyền tĩnh mạch chậm, và cũng được dùng tại chỗ dưới dạng kem bôi, dạng phun bọt. Khi truyền tĩnh mạch chậm, dexpanthenol được pha với một lượng lớn dung dịch tiêm truyền dextrose 5% hoặc dung dịch Ringer lactat.

Liều lượng:

10 mg calci pantothenat tương đương với 9,2 mg acid pantothenic.

Uống: 5 - 10 mg acid pantothenic/ngày như một lượng bổ sung dinh dưỡng cho người bệnh có hấp thu đường tiêu hóa bình thường.

Tiêm hoặc tiêm truyền:

Điều trị tăng kích thích nhu động ruột: Người lớn, tiêm bắp, liều bắt đầu 250 mg - 500 mg dexpanthenol, nhắc lại sau 2 giờ, sau đó cứ 4 - 12 giờ dùng một liều, khi cần. Trẻ em: 11 mg - 12,5 mg dexpanthenol/kg tiêm bắp theo phác đồ trên; Hoặc truyền tĩnh mạch chậm, người lớn: 500 mg dexpanthenol. Nếu không thấy đỡ trước bụng hoặc liệt ruột nhanh, phải chuyển sang các phương pháp điều trị khác.

Dùng tại chỗ:

Khi sử dụng tại chỗ để chữa ngứa và bệnh da, bôi thuốc kem chứa 2% dexpanthenol vào vùng bị tổn thương, ngày 1 hoặc 2 lần, hoặc nhiều hơn nếu cần.

Tương tác thuốc

Không dùng dexamphenol cùng với neostigmin hoặc trong vòng 12 giờ sau khi dùng neostigmin hoặc những thuốc tác dụng giống thần kinh đối giao cảm khác.

Tuy không quan trọng về lâm sàng, nhưng tác dụng co đồng tử của các chế phẩm kháng cholinesterase dùng cho mắt (ví dụ: ecothiophat iodid, isofluorophat) có thể tăng lên khi phối hợp với acid pantothenic.

Không dùng dexamphenol trong vòng 1 giờ sau khi dùng succinylcholin, vì dexamphenol có thể kéo dài tác dụng gây giãn cơ của succinylcholin.

Một số hiếm trường hợp dị ứng chưa rõ nguyên nhân đã gặp khi sử dụng đồng thời thuốc tiêm dexamphenol với thuốc kháng sinh, các thuốc opiat hoặc với barbiturat.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén, bột acid pantothenic và calci pantothenat trong lọ kín ở 15 °C đến 30 °C.

Bảo quản thuốc tiêm dexamphenol ở nơi mát tránh nhiệt độ cao và tránh đóng băng.

Tương kỵ

Dexamphenol tương kỵ với các chất kiềm và acid mạnh.

Thông tin qui chế

Vitamin B₅ có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

ACID PARA-AMINOBENZOIC

Tên chung quốc tế: Para-aminobenzoic acid.

Mã ATC: D02BA01.

Loại thuốc: Thuốc chống nắng.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch 5% trong ethanol.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Acid para-aminobenzoic dùng dưới dạng bôi ngoài da làm thuốc chống nắng. Khi bôi ngoài da thuốc hấp thụ tốt các bức xạ suốt dài cực tím UVB (280 - 310 nm) nhưng không hấp thụ hoặc hấp thụ rất ít bức xạ cực tím UVA (310 - 400 nm). Các bức xạ bước sóng trung bình UVB gây cháy nắng và góp phần vào những biến đổi lâu dài gây ung thư và lão hóa da. Các bức xạ bước sóng dài UVA gây rám nắng trực tiếp và ít ban đỏ nhưng lại gây tác hại lâu dài như lão hóa da hoặc ung thư da. Như vậy các thuốc chống nắng chứa aminobenzoat có thể dùng để ngăn ngừa cháy nắng nhưng có lẽ không ngăn ngừa được các phản ứng ở da do thuốc hay mẫn cảm với bức xạ UVA; tuy nhiên nếu phối hợp với một benzophenon cũng có thể phần nào bảo vệ chống những phản ứng cảm quang này.

Dược động học

Acid para-aminobenzoic được hấp thu qua da và khuếch tán vào lớp sừng, dự trữ ở đó và phát huy tác dụng chống nắng. Thuốc rất ít hấp thu toàn thân.

Chỉ định

Ngăn ngừa cháy nắng.

Chống chỉ định

Người bệnh quá mẫn với acid para-aminobenzoic. Người bệnh đã từng mẫn cảm với ánh sáng. Người bệnh có tiền sử mẫn cảm với các thuốc tương tự về mặt hóa học như: Sulphonamid, các thuốc lợi niệu thiazid, một số thuốc gây tê nhất là benzocain, các chất bảo quản và các thuốc nhuộm.

Thận trọng

Acid para-aminobenzoic không có tác dụng phòng ngừa các phản ứng liên quan đến thuốc hoặc các phản ứng cảm quang khác do ánh sáng UVA gây ra.

Acid para-aminobenzoic có thể gây vết ố trên vải.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Bôi thuốc tại chỗ có thể gây viêm da do tiếp xúc hay viêm da do ánh sáng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng bôi thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Ngăn ngừa cháy nắng: Bôi ngoài, trên vùng da cần ngăn ngừa cháy nắng. Để phát huy tối đa hiệu quả, nên bôi thuốc trước khi ra nắng khoảng 1 - 2 giờ.

Tương tác thuốc

Dùng phối hợp với benzophenon có thể làm tăng tác dụng bảo vệ của thuốc đối với các phản ứng cảm quang.

Độ ổn định và bảo quản

Đựng trong lọ kín, tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Tác dụng của acid para-aminobenzoic trong dung dịch ethanol mạnh hơn so với tác dụng của nhiều thuốc chống nắng khác, và có tác dụng bảo vệ ngay cả khi có mồ hôi; nhưng nếu ngâm nước thì tác dụng bảo vệ bị giảm đi rất nhiều.

Acid para-aminobenzoic tan trong ethanol theo tỷ lệ 1 : 8.

Thông tin qui chế

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

ACID SALICYLIC

Tên chung quốc tế: Salicylic acid.

Mã ATC: D01AE12, S01BC08.

Loại thuốc: Thuốc tróc lớp sừng da, chống tiết bã nhòn, trị vảy nến; chất ăn da.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc mỡ 1%, 2%, 3%, 5%, 25%, 40%, 60%.

Kem 2%, 3%, 10%, 25%, 60%.

Gel 0,5%, 2%, 5%, 6%, 12%, 17%, 26%.

Thuốc dán 15%, 21%, 40%, 50%.

Thuốc xịt 1%, 2%.

Dung dịch 0,5%, 1,8%, 2%, 16,7%, 17%, 17,6%.

Nước gội đầu hoặc xà phòng 2%, 4%.

Các chế phẩm phối hợp với các chất khác (lưu huỳnh, hắc ín...).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Acid salicylic có tác dụng làm tróc mạnh lớp sừng da và sát khuẩn nhẹ khi bôi trên da nên đã được dùng để điều trị tại chỗ một số bệnh da tăng sừng hóa và bong da như viêm da tiết bã nhòn, bệnh vảy nến, gàu, trứng cá, hột corm, chai gan bàn chân...tùy theo nồng độ thuốc. Ở nồng độ thấp, thuốc có tác dụng tạo sừng (điều chỉnh quá trình sừng hóa bất thường); ở nồng độ cao ($\geq 1\%$), thuốc có tác dụng làm tróc lớp sừng. Acid salicylic làm mềm và phá hủy lớp sừng bằng cách tăng hydrat hóa nội sinh (tăng nồng độ của nước), có thể do làm giảm pH, làm cho lớp biểu mô bị sừng hóa phòng lên,

sau đó bong tróc ra. Khi bôi quá nhiều, thuốc có thể gây hoại tử da bình thường. Ở nồng độ cao (ví dụ 20%), acid salicylic có tác dụng ăn mòn da nên thường được dùng để điều trị chai gan bàn chân. Môi trường ẩm là cần thiết để acid salicylic có tác dụng làm lột và làm bong tróc mô biểu bì. Thuốc có tác dụng chống nấm yếu, nhờ làm bong lớp sừng ngăn chặn nấm phát triển và giúp cho các thuốc chống nấm thâm vào da, do đó cũng được dùng để điều trị một số bệnh nấm ngoài da. Khi phối hợp, acid salicylic và lưu huỳnh có tác dụng hiệp lực làm tróc lớp sừng.

Không dùng acid salicylic đường toàn thân, vì tác dụng kích ứng rất mạnh trên niêm mạc tiêu hóa và các mô khác.

Dược động học

Acid salicylic được hấp thu dễ dàng qua da và bài tiết chậm qua nước tiểu, do vậy đã có trường hợp bị ngộ độc cấp salicylat sau khi dùng quá nhiều acid salicylic trên diện rộng của cơ thể.

Chỉ định

Acid salicylic được dùng tại chỗ dưới dạng đơn thuần hoặc kết hợp với thuốc khác (resorcinol, lưu huỳnh) để điều trị:

Viêm da tiết bã nhòn, vảy nén ở mình hoặc da đầu; vảy da đầu và các trường hợp bệnh da tróc vảy khác.

Loại bỏ các hạt mụn corm (trừ ở bộ phận sinh dục), chai ở gan bàn chân.

Chứng tăng sừng khu trú ở gan bàn tay và gan bàn chân.

Trứng cá thường.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc hay bất kỳ thành phần nào trong chế phẩm.

Người dễ bị mẫn cảm với salicylat.

Không dùng trên diện da rộng, da bị nứt nẻ, dễ nhạy cảm hoặc trên niêm mạc.

Thận trọng

Các chế phẩm của acid salicylic chỉ được dùng ngoài.

Mặc dù salicylat dùng tại chỗ ít hấp thu hơn nhiều so với đường uống nhưng vẫn có thể xảy ra phản ứng phụ.

Để hạn chế sự hấp thu của acid salicylic, cần: Tránh bôi vào niêm mạc, miệng, mắt, tránh bôi trên diện rộng hay trên vùng da bị viêm hoặc nứt nẻ. Không nên dùng thời gian dài, nồng độ cao, không nên bôi thuốc lên mặt, vùng hậu môn sinh dục. Có thể gây tác dụng toàn thân khi dùng quá nhiều.

Cũng cần thận trọng khi bôi lên đầu chi của người bị bệnh suy giảm tuần hoàn ngoại vi và đái tháo đường.

Thận trọng khi dùng chế phẩm ăn mòn da cho những bệnh nhân bị bệnh da dây thần kinh ngoại vi rõ.

Thời kỳ mang thai

Acid salicylic có thể được hấp thu toàn thân, nhưng rất ít (nếu dùng thận trọng). Có thể dùng thuốc này cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Có thể dùng thuốc này cho người cho con bú. Tuy nhiên, không bôi thuốc vào vùng quanh vú để tránh trẻ nuốt phải thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dùng dài ngày acid salicylic trên diện rộng có thể bị ngộ độc salicylat (với các triệu chứng: Lú lẫn, chóng mặt, đau đầu nặng hoặc liên tục, thở nhanh, tiếng rung hoặc tiếng vo vo trong tai liên tục).

Thường gặp, ADR > 1/100

Kích ứng da nhẹ, cảm giác bị châm đốt.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Kích ứng da, trung bình đến nặng. Loét hoặc ăn mòn da, đặc biệt khi dùng chế phẩm acid salicylic có nồng độ cao.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Để giảm thiểu hấp thu thuốc qua da, cần tránh dùng thuốc kéo dài, dùng liều cao, bôi trên diện rộng, không bôi lên vùng da bị viêm hoặc bị tổn thương. Nếu bị dính thuốc ở mắt, mũi, niêm mạc, phải rửa ngay với nước sạch 15 phút. Rửa tay ngay sau khi bôi thuốc, trừ khi phải bôi thuốc ở tay. Có thể bôi dầu parafin lên vùng da lành để bảo vệ vùng da lành tránh bị kích ứng hoặc ăn da.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc có nhiều nồng độ khác nhau, cần tham khảo hướng dẫn của nhà sản xuất. Nói chung, nên dùng nồng độ thấp, 1 lần/ngày, sau đó tăng dần nồng độ thuốc và số lần bôi trong ngày, tùy theo đáp ứng của người bệnh.

Cụ thể: bôi acid salicylic tại chỗ trên da, 1 lần/ngày, có thể tăng tới 3 lần/ngày. Khởi đầu nên dùng dạng 2%, sau đó tăng lên 6% nếu thấy cần thiết, có thể kết hợp với các thuốc khác đặc biệt là hắc ín than đá.

Acid salicylic nồng độ cao, tới 60% đã từng được dùng như một chất ăn mòn da để điều trị hột corm hoặc chai ở gan bàn chân.

Dạng thuốc mỡ, thuốc nước hoặc kem bôi: Bôi lượng vừa đủ lên vùng da cần điều trị, xoa nhẹ.

Dạng thuốc gel: Trước khi bôi dạng gel, làm ấm vùng da cần điều trị trong ít nhất 5 phút để tăng tác dụng của thuốc.

Dạng thuốc dán: Rửa sạch và lau khô vùng da. Ngâm tắm các mụn corm trong nước ấm 5 phút, lau khô. Cắt miếng thuốc dán vừa với mụn corm, vết chai hoặc sẹo.

Các vết chai hoặc sẹo: Cần thay miếng thuốc dán cách 48 giờ một lần, và điều trị trong 14 ngày cho đến khi hết các vết chai hoặc sẹo.

Có thể ngâm tắm các vết chai hoặc sẹo trong nước ấm ít nhất 5 phút để giúp các vết chai dễ tróc ra.

Các hạt mụn corm: Tùy thuộc vào chế phẩm, dán thuốc 2 ngày một lần hoặc dán khi đi ngủ, để ít nhất 8 giờ, bôi thuốc dán ra vào buổi sáng và dán thuốc mới sau 24 giờ. Trong cả hai trường hợp, cần tiếp tục dùng thuốc có thể tới 12 tuần, cho đến khi tẩy được hạt corm.

Dạng nước gội hoặc xà phòng tắm: Làm ướt tóc và da đầu bằng nước ấm, xoa đều lượng nước gội hoặc xà phòng tắm để làm sủi bọt và cọ kỹ trong 2 - 3 phút, xối rửa, xoa và bôi lại, sau đó xối nước sạch.

Không dùng các chế phẩm có nồng độ acid salicylic trên 10% cho các mụn corm vùng da bị nhiễm khuẩn, viêm, kích ứng, ở mặt, bộ phận sinh dục, mũi, miệng, các mụn corm có lông mọc, nốt ruồi hoặc vết chàm. Cũng không dùng các chế phẩm này cho những người bệnh bị đái tháo đường hoặc suy tuần hoàn.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ thích hợp từ 15 - 30 °C. Nếu là collodion acid salicylic, phải tránh lửa và hơi nóng vì collodion dễ cháy.

Quá liều và xử trí

Khi uống phải acid salicylic, triệu chứng ngộ độc thường biểu hiện khác nhau tùy từng người như thở sâu, nhanh, ù tai, điếc, giãn mạch, ra mồ hôi. Phải rửa dạ dày và theo dõi pH huyết tương, nồng độ salicylat trong huyết tương và các chất điện giải. Có thể phải kiềm hóa nước tiểu bắt buộc để tăng bài niệu, nếu nồng độ salicylat trong huyết tương trên 500 mg/lít ở người lớn hoặc 300 mg/lít ở trẻ em.

Thông tin qui chế

Acid salicylic 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.

ACID TRANEXAMIC

Tên chung quốc tế: Tranexamic acid.

Mã ATC: B02AA02.

Loại thuốc: Thuốc chống tiêu fibrin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén, viên nén bao phim: 250 mg, 500 mg, 1 000 mg.

Viên nang: 250 mg, 500 mg.

Ông tiêm: 50 mg/ml, 100 mg/ml, 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml, 1 000 mg/10 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Acid tranexamic là một dẫn chất tổng hợp của acid amin lysin có tác dụng chống tiêu fibrin, ức chế sự phân hủy fibrin trong cục máu đông. Cơ chế tác dụng chủ yếu của acid tranexamic là ngăn cản plasminogen và plasmin gắn vào fibrin, do đó ngăn ngừa sự hòa tan của nút cầm máu; ức chế trực tiếp của plasmin chỉ xảy ra ở mức độ thấp. Thuốc ức chế sự giáng hóa tự nhiên của fibrin, làm ổn định cục máu đông.

Nồng độ cần thiết của acid tranexamic trong huyết tương là 5 - 10 microgam/ml để có tác dụng ức chế tiêu fibrin. *In vitro*: Acid tranexamic tác dụng tương tự acid aminocaproic nhưng mạnh hơn gấp 10 lần, acid tranexamic ở nồng độ 1 mg/ml không làm tiêu cầu kết tập. Ở nồng độ tới 10 mg/ml máu cũng chưa gây ảnh hưởng đến số lượng tiêu cầu, thời gian máu đông hoặc các yếu tố đông máu trong máu toàn phần hoặc máu có citrat ở người bình thường. Nhưng acid tranexamic ở nồng độ 10 mg và 1 mg/ml máu kéo dài thời gian thrombin.

Dược động học:

Acid tranexamic được hấp thu từ đường tiêu hóa, đạt nồng độ cao nhất trong huyết tương sau khoảng 3 giờ (tiêm bắp là 1 giờ, tiêm tĩnh mạch là 3 phút). Sinh khả dụng của thuốc khoảng 30 - 50%. Thuốc phân bố rộng trong cơ thể, gắn rất ít vào protein huyết tương (3%). Thể tích phân bố ở người lớn là 9 - 12 lít. Thuốc qua được nhau thai và vào sữa mẹ (1% so với trong huyết thanh), vào được dịch não tủy (10% so với trong huyết tương). Thuốc phân bố nhanh vào dịch khớp và màng hoạt dịch trong dịch khớp, nồng độ thuốc tương tự như trong huyết thanh. Nửa đời sinh học của acid tranexamic trong dịch khớp khoảng 3 giờ. Nồng độ acid tranexamic trong một số các mô khác thấp hơn so với nồng độ trong máu. Thuốc cũng vào thủy dịch, thuốc cũng thấy ở tinh dịch vẫn còn hoạt tính ức chế tiêu fibrin nhưng không ảnh hưởng đến di chuyển tinh trùng.

Nửa đời thải trừ trong huyết tương khoảng 2 giờ. Sau khi tiêm tĩnh mạch, 95% liều thuốc bài tiết dưới dạng không đổi trong nước tiểu, nhưng sau khi uống, tỷ lệ này chỉ là 39%.

Chỉ định

Acid tranexamic dùng để phòng ngừa và điều trị chảy máu kết hợp với tiêu fibrin quá mức: Dùng trong thời gian ngắn (2 - 8 ngày) trong và sau khi nhổ răng ở người bị bệnh ura chảy máu, phẫu thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt, cắt bỏ phần cổ tử cung, phẫu thuật bàng quang. Chảy máu miệng ở người rối loạn đông máu bẩm sinh hay mắc phải.

Phòng ngừa chảy máu đường tiêu hóa và chảy máu sau chấn thương mắt, chảy máu mũi tái phát.

Làm giảm mất máu trong phẫu thuật (đặc biệt trong phẫu thuật tim, thay khớp, ghép gan).

Rong kinh nguyên phát.

Phù mạch di truyền.

Chảy máu do dùng quá liều thuốc làm tiêu huyết khối.

Chóng chỉ định

Quá mẫn với acid tranexamic hoặc bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Có tiền sử bệnh huyết khối tắc mạch hoặc đang có nguy cơ huyết khối (nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não...).

Chảy máu dưới màng nhện, rối loạn thị giác kiêu loạn màu sắc mắc phải (do không theo dõi được đặc tính của thuốc).

Suy thận nặng.

Thận trọng

Điều chỉnh liều ở người suy thận. Thận trọng khi dùng ở người bị bệnh tim mạch, bệnh thận, bệnh mạch máu não hoặc phẫu thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt qua niệu đạo.

Người bệnh dùng acid tranexamic có thể ức chế sự phân giải các cục máu đông tồn tại ngoài mạch. Các cục máu đông trong hệ thống thận có thể dẫn đến tắc nghẽn trong thận. Phải thận trọng ở người đãi ra máu (tránh dùng nếu có nguy cơ tắc nghẽn niệu quản).

Chảy máu do đông máu rải rác nội mạch không được điều trị bằng thuốc chống tiêu fibrin trừ khi bệnh chủ yếu do rối loạn cơ chế tiêu fibrin. Trong một số trường hợp phù hợp, acid tranexamic có thể được dùng sau đó, nhưng phải theo dõi cẩn thận và dùng thuốc chống đông máu.

Thận trọng ở phụ nữ kinh nguyệt không đều, phụ nữ mang thai.

Kiểm tra chức năng gan và thị giác thường xuyên khi điều trị dài ngày.

Không dùng đồng thời với pherk hợp yếu tố IX hoặc chất gây đông máu vì tăng nguy cơ huyết khối.

Dùng acid tranexamic sau chảy máu dưới màng nhện có thể làm tăng tỷ lệ biến chứng thiếu máu cục bộ ở não.

Thời kỳ mang thai

Thuốc qua được nhau thai. Không có bằng chứng về tác dụng gây quái thai trên động vật thí nghiệm. Tài liệu về dùng acid tranexamic cho người mang thai có rất ít, do đó chỉ dùng thuốc trong thời kỳ mang thai khi lợi ích lớn vượt nguy cơ thuốc có thể gây ra.

Thời kỳ cho con bú

Acid tranexamic tiết vào sữa mẹ nhưng nồng độ chỉ bằng 1% trong sữa mẹ. Thận trọng khi dùng thuốc ở phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn của acid tranexamic thường hiếm gặp và chủ yếu giới hạn ở buôn nôn, tiêu chảy hoặc đau bụng. Các triệu chứng này thường gặp khi dùng liều cao, giảm xuống khi giảm liều. Phải giảm liều acid tranexamic ở người suy thận để tránh tích lũy thuốc và tránh tăng tác dụng không mong muốn. Hạ huyết áp đôi khi xảy ra, nhất là sau khi truyền tĩnh mạch nhanh. Đã gặp ban ngoài da, bao gồm ban cố định do thuốc và ban bong nước.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

Tim mạch: Hạ huyết áp, huyết khối tắc mạch (huyết khối tĩnh mạch sâu ở chân, nghẽn mạch phổi, huyết khối ở mạc treo ruột, động mạch chủ, tắc động mạch vũng mạc, huyết khối ở động mạch trong so).

Thần kinh trung ương: Thiếu máu cục bộ và nhồi máu não (khi dùng điều trị chảy máu dưới màng nhện), đau đầu, tràn dịch não, chóng mặt.

Huyết học: Giảm tiểu cầu, rối loạn đông máu, thời gian chảy máu bất thường.

Thị giác: Bát thường về thị giác kiêu loạn màu sắc, giảm thị giác, bệnh vũng mạc tĩnh mạch trung tâm. Tiết niệu: Hoại tử vò thận cấp ở người bị bệnh ura chảy máu A. Suy thận kết hợp với hoại tử vò thận cấp hiêm gập.

Chảy máu do dùng quá liều thuốc làm tiêu huyết khối.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Giảm liều khi có các rối loạn tiêu hóa.

Ngừng dùng thuốc khi có các rối loạn về thị giác.

Liều lượng và cách dùng

Acid tranexamic dùng bằng đường uống, tiêm tĩnh mạch chậm (tối đa 100 mg/phút hay 1 ml/phút) hoặc truyền tĩnh mạch liên tục. Dùng đường tĩnh mạch sau vài ngày thường chuyển sang đường uống. Cũng có thể điều trị khỏi đầu bằng tiêm tĩnh mạch, sau đó truyền tĩnh mạch liên tục.

Người lớn:

Điều trị trong thời gian ngắn tình trạng chảy máu do tiêu fibrin quá mức: Mỗi lần uống 1,0 - 1,5 g (hoặc 15 - 25 mg/kg), ngày 2 - 4 lần. Khi tiêm tĩnh mạch chậm, liều dùng mỗi lần 0,5 - 1,0 g (hoặc 10 mg/kg), ngày 3 lần. Sau điều trị ban đầu bằng tiêm tĩnh mạch, tiếp theo truyền tĩnh mạch liên tục, liều 25 - 50 mg/kg/ngày.

Phẫu thuật rảng cho những người bị bệnh ưa chảy máu:

Uống mỗi lần 25 mg/kg, ngày 3 - 4 lần, bắt đầu 1 ngày trước khi phẫu thuật, ở những người không thể uống được: tiêm tĩnh mạch mỗi lần 10 mg/kg, ngày 3 - 4 lần.

Hoặc tiêm tĩnh mạch 10 mg/kg ngay trước khi phẫu thuật, sau đó tiêm mỗi lần 10 mg/kg hoặc uống mỗi lần 25 mg/kg, ngày 3 - 4 lần, trong 2 - 8 ngày.

Rong kinh: (khởi đầu khi bắt đầu kỳ kinh nguyệt) uống mỗi lần 1,0 g, ngày 3 lần, tối đa mỗi ngày 4,0 g.

Phù mạch di truyền: Uống mỗi lần 1,0 - 1,5 g, ngày 2 - 3 lần.

Chảy máu mũi: Uống mỗi lần 1,0 g, ngày 3 lần trong 7 ngày.

Trẻ em: Thông thường mỗi lần uống 25 mg/kg hoặc dùng đường tĩnh mạch 10 mg/kg, ngày 2 - 3 lần, tùy theo chỉ định.

Người suy thận: Điều chỉnh liều dùng và khoảng cách dùng dựa trên nồng độ creatinin huyết thanh (SCC) hoặc độ thanh thải creatinin (Cl_{cr}).

Điều chỉnh theo nồng độ creatinin huyết thanh (SCC):

SCC: 120 - 250 micromol/lít: Uống mỗi lần 15 mg/kg, ngày 2 lần, hoặc dùng đường tĩnh mạch mỗi lần 10 mg/kg, ngày 2 lần.

SCC: 250 - 500 micromol/lít: Uống mỗi ngày một lần 15 mg/kg, hoặc dùng đường tĩnh mạch mỗi ngày một lần 10 mg/kg.

SCC > 500 micromol/lít: Uống mỗi ngày một lần 7,5 mg/kg hoặc 15 mg/kg cách mỗi 48 giờ; hoặc dùng đường tĩnh mạch mỗi ngày một lần 5 mg/kg hoặc 10 mg/kg cách mỗi 48 giờ (một số chế phẩm chống chỉ định ở người suy thận nặng).

Điều chỉnh theo độ thanh thải creatinin (Cl_{cr}): $\text{Cl}_{\text{cr}} : 50 - 80 \text{ ml/phút}$: Dùng 50% liều bình thường hoặc dùng đường tĩnh mạch mỗi lần 10 mg/kg, ngày 2 lần hoặc uống mỗi lần 15 mg/kg, ngày 2 lần.

$\text{Cl}_{\text{cr}} : 10 - 50 \text{ ml/phút}$: Dùng 25% liều bình thường hoặc dùng đường tĩnh mạch 10 mg/kg/ngày hoặc uống 15 mg/kg/ngày.

$\text{Cl}_{\text{cr}} : <10 \text{ ml/phút}$: Dùng 10% liều bình thường hoặc dùng đường tĩnh mạch liều 10 mg/kg mỗi 48 giờ hoặc uống liều 15 mg/kg mỗi 48 giờ.

Dung dịch acid tranexamic còn được dùng tại chỗ để rửa bằng quang hoặc súc miệng.

Tương tác thuốc

Không dùng đồng thời acid tranexamic với estrogen vì có thể gây huyết khối nhiều hơn.

Thận trọng khi dùng đồng thời acid tranexamic với các thuốc cầm máu khác.

Tác dụng chống tiêu fibrin của thuốc bị đối kháng bởi các thuốc làm tan huyết khối.

Dùng đồng thời acid tranexamic với tretinoïn đường uống có thể gây huyết khối trong các vi mạch.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản acid tranexamic trong đồ đựng kín, đế nơi khô ráo, mát và tránh ánh sáng mạnh.

Để truyền tĩnh mạch, có thể trộn dung dịch tiêm acid tranexamic với các dung dịch dùng để tiêm như: natri clorid 0,9%, glucose hoặc dung dịch điện giải, acid amin. Có thể cho acid tranexamic và heparin vào cùng một dung dịch tiêm truyền. Chuẩn bị dịch truyền trong ngày truyền.

Tương ky

Dung dịch acid tranexamic tương ky với dung dịch có chứa penicilin.

Quá liều và xử trí

Chưa có thông báo về trường hợp quá liều acid tranexamic. Những triệu chứng quá liều có thể là: Buồn nôn, nôn, các triệu chứng và/hoặc hạ huyết áp tư thế đứng. Không có biện pháp đặc biệt để điều trị nhiễm độc acid tranexamic. Nếu nhiễm độc do uống quá liều, gây nôn, rửa dạ dày và dùng than hoạt. Trong cả 2 trường hợp nhiễm độc do uống và do tiêm truyền, nên duy trì bồ sung dịch để thúc đẩy bài tiết thuốc qua thận và dùng các biện pháp điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

Thông tin qui chế

Acid tranexamic 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

Bru-Dolo; Cammic; Cetecrin inj; Dezendin Inj; Examin; Exirol; Haemostop; Herxam Cap.; Hubic inj.; Hutoxin; Macnexa 250; Medisamin; Medsamic; Nesamid inj.; Pauzin-500; Proklot; Selk-C Inj; Taxamic; Teretect A; Thexamix; Toxaxine Inj; Tranex; Tranexamic; Tranmix; Tranoxel; Transamin; Tranzil; Ventran; Xuronic inj.

ACID VALPROIC

Tên chung quốc tế: Valproic acid.

Mã ATC: N03AG01.

Loại thuốc: Thuốc chống động kinh; thuốc chống loạn thần, thuốc chống đau nửa đầu, chất ức chế histon deacetylase.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc có thể dùng dưới dạng acid valproic, natri valproat hoặc natri valproat phối hợp với acid valproic. Hàm lượng và liều lượng tính theo acid valproic.

Natri valproat:

Dung dịch uống, siro 250 mg/5ml (5 ml, 10 ml, 480 ml); dung dịch tiêm tĩnh mạch 100 mg/ml (5 ml, chứa natri edetat).

Acid valproic:

Viên nang mềm 250 mg; nang mềm giải phóng chậm: 125 mg, 250 mg, 500 mg.

Natri divalproex (acid valproic và natri valproat với tỷ lệ 1 : 1):

Viên nang cứng chứa các hạt bao 125 mg;

Viên nén giải phóng chậm 125 mg, 250 mg, 500 mg;

Viên nén giải phóng kéo dài 250 mg, 500 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Acid valproic hoặc natri valproat là thuốc chống động kinh, bị phân ly thành ion valproat ở đường tiêu hóa. Tác dụng chống động kinh của valproat có lẽ thông qua chất ức chế dẫn truyền thần kinh là acid gama-aminobutyric (GABA). Valproat có thể làm tăng nồng độ GABA do ức chế chuyển hóa GABA hoặc tăng hoạt tính của

GABA ở sau sinap. Do vậy, valproat có thể dùng trong nhiều loại cơn động kinh (xem phần chỉ định).

Acid valproic ức chế histon deacetylase 1 (HDAC1), một enzym giúp virus HIV tiềm tàng và tăng biểu hiện trong các tế bào T CD4. Do đó, acid valproic có thể có tác dụng ức chế sự lây nhiễm tiềm ẩn trong các tế bào T CD4 ở bệnh nhân nhiễm HIV. Tác dụng này đã được đánh giá trong một nghiên cứu lâm sàng quy mô nhỏ với 4 bệnh nhân HIV. Sau 16 - 18 tuần điều trị phối hợp giữa acid valproic và enfuvirtide, có sự giảm đáng kể tỷ lệ HIV còn khả năng sao chép trong các tế bào T CD4. Tuy nhiên, cần có những nghiên cứu quy mô lớn hơn để đánh giá tác dụng của acid valproic trên bệnh nhân nhiễm HIV.

Dược động học

Acid valproic (hoặc natri valproat) hấp thu nhanh sau khi uống. Nồng độ đỉnh của acid valproic trong huyết tương đạt vào 1 - 4 giờ sau khi uống liều duy nhất acid valproic hoặc dạng muối natri valproat, 3 - 5 giờ sau khi uống liều duy nhất natri divalproex. Hiệu quả điều trị bắt đầu xuất hiện sau từ vài ngày đến hơn một tuần kể từ khi bắt đầu dùng thuốc. Khi dùng cùng với thức ăn, thuốc được hấp thu chậm hơn, nhưng không ảnh hưởng đến tổng lượng hấp thu. Sinh khả dụng của valproat từ dạng viên giải phóng kéo dài và viên nang chứa các hạt bao tương đương với viên nang bình thường chứa acid valproic.

Khi dùng viên nén giải phóng chậm chứa natri divalproat hoặc dạng tiêm tĩnh mạch chứa natri valproat (truyền tĩnh mạch trong vòng 1 giờ) với liều 250 mg acid valproic, 6 giờ một lần trong vòng 4 ngày, diện tích dưới đường cong (AUC), nồng độ đỉnh và nồng độ đáy của thuốc trong huyết tương với hai dạng bào chế là tương đương nhau ở tại trạng thái ổn định cũng như sau khi dùng liều khởi đầu. Tuy nhiên, thời gian để đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương vào khoảng 4 giờ sau khi uống đối với viên nén và 1 giờ sau khi truyền tĩnh mạch.

Nửa đời của acid valproic trong huyết tương nằm trong phạm vi 5 - 20 giờ (trung bình là 10,6 giờ). Thuốc thường có nửa đời nằm trong phạm vi thấp ở người bệnh dùng thêm thuốc chống động kinh khác có khả năng gây cảm ứng enzym.

Valproat liên kết nhiều (90%) với protein huyết tương ở liều điều trị, tuy nhiên sự liên kết phụ thuộc vào nồng độ và giảm khi nồng độ valproat cao. Sự liên kết này thay đổi tùy theo người bệnh và có thể bị ảnh hưởng bởi các acid béo hoặc các thuốc liên kết mạnh như salicylat. Một số thầy thuốc ura theo dõi nồng độ valproat tự do vì là yếu tố có thể phản ánh đúng hơn sự thâm nhập valproat vào hệ thần kinh trung ương.

Valproat chuyển hóa chủ yếu ở gan. Các đường chuyển hóa chính là glucuronid hóa, beta oxy hóa ở ty thể và oxy hóa ở microsom. Các chất chuyển hóa chính được tạo thành là chất liên hợp glucuronid, acid 2-propyl-3-ceto-pentanoic và các acid 2-propyl-hydroxypentanoic. Đường thải trừ chính của các chất chuyển hóa này qua nước tiểu. Bệnh lý ở gan làm ảnh hưởng đến khả năng thải trừ acid valproic. Trong một nghiên cứu, độ thanh thải của acid valproic tự do giảm 50% ở một số bệnh nhân xơ gan và giảm 16% ở một số bệnh nhân viêm gan cấp. Trong những trường hợp đó, nửa đời của acid valproic tăng từ 12 đến 18 giờ.

Với cùng một liều, nếu người bệnh dùng valproat đơn độc, nói chung thuốc có nửa đời dài hơn và nồng độ cao hơn so với người bệnh dùng đa liệu pháp. Đó chủ yếu là do thuốc chống động kinh khác gây cảm ứng enzym làm tăng thanh thải valproat bằng cách glucuronid hóa và oxy hóa ở microsom. Vì những thay đổi trong thanh thải valproat này, cần tăng cường theo dõi nồng độ thuốc chống động kinh, khi dùng thêm hoặc rút bớt thuốc chống động kinh nào đó.

Trẻ em từ 3 tháng đến 10 tuổi có độ thanh thải thuốc tính theo cân nặng tăng 50%, đối với trẻ trên 10 tuổi, các thông số được đồng học của acid valproic xấp xỉ như ở người lớn. Trẻ sơ sinh (dưới 2 tháng tuổi) có độ thanh thải giảm rõ rệt so với trẻ lớn hơn và người lớn, có thể do hệ enzym chuyển hóa chưa phát triển và sự gia tăng thể tích phân bố.

Chưa xác định được mối tương quan rõ rệt giữa liều dùng hàng ngày, nồng độ thuốc trong huyết thanh và tác dụng điều trị. Tuy nhiên thường coi phạm vi điều trị ở khoảng nồng độ 50 - 100 mg/lít valproat toàn phần trong huyết tương, mặc dù một số người bệnh thấy có tác dụng ở nồng độ trong huyết tương thấp hơn hoặc cao hơn.

Chỉ định

Động kinh. Dùng đơn độc hoặc phụ trợ trong một số loại cơn sau: Cơn vắng ý thức, cơn động kinh rung giật cơ, cơn động kinh toàn thể (động kinh lớn), cơn mất trương lực và cơn pharcyde.

Điều trị phụ trợ cho người bệnh có nhiều loại cơn, toàn thân.

Valproat và ethosuximide có hiệu quả ngang nhau để điều trị cơn vắng ý thức, mặc dù ethosuximide đôi khi được chọn là thuốc hàng đầu vì có độc tính thấp hơn. Valproat được ura dùng hơn đối với người bệnh vừa có cơn vắng ý thức vừa có cơn co giật toàn thân. Nhiều thầy thuốc dùng valproat là thuốc hàng hai (sau phenytoin hoặc carbamazepine) để điều trị cơn cục bộ. Valproat cũng có hiệu lực như phenytoin và carbamazepine để điều trị cơn co giật (động kinh lớn) và là thuốc được chọn ưu tiên trị các cơn mất trương lực và các cơn động kinh rung giật cơ.

Chú ý: Semisodium valproate còn được dùng để điều trị cơn hung cảm và để điều trị dự phòng cơn đau nhức nửa đầu.

Chống chỉ định

Viêm gan cấp, viêm gan mạn, có tiền sử bản thân hoặc gia đình bị viêm gan nặng, suy gan nặng, rối loạn chu trình urê, loạn chuyển hóa porphyrin, quá mẫn với valproat.

Thận trọng

Người bệnh có tiền sử mắc bệnh gan. Người bệnh dùng nhiều thuốc chống co giật, trẻ em bị rối loạn chuyển hóa bẩm sinh, bị các cơn động kinh nặng kèm chậm phát triển trí tuệ, và bị bệnh não thực thể, thường có thể có nguy cơ cao. Trẻ dưới 2 tuổi và những người có nguy cơ độc tính trên gan cao chỉ nên dùng valproat đơn độc.

Nên tiến hành xét nghiệm đánh giá chức năng gan khi bắt đầu điều trị và định kỳ kiểm tra lại, đặc biệt trong vòng 6 tháng đầu tiên kể từ khi dùng thuốc. Cần ngừng thuốc ngay khi có thay đổi chức năng gan dù nghi ngờ hoặc có biểu hiện rõ. Độc tính trên gan thường được báo cáo trong vòng 6 tháng kể từ khi bắt đầu điều trị. Trong một số trường hợp, rối loạn chức năng gan vẫn tiến triển mặc dù đã ngừng thuốc.

Một số trường hợp viêm tụy đe dọa tính mạng xuất hiện khi bắt đầu điều trị hoặc sau khi dùng thuốc nhiều năm đã được ghi nhận ở cả người lớn và trẻ em. Nếu có chẩn đoán viêm tụy, cần ngưng dùng thuốc.

Thuốc có thể gây giảm tiêu cầu nghiêm trọng, ức chế kết tập tiêu cầu và gây xuất huyết.

Tăng amoniac máu và/hoặc bệnh lý não, đôi khi ảnh hưởng đến tính mạng đã được báo cáo sau khi bắt đầu điều trị bằng valproic và có thể đi kèm với nồng độ transaminase bình thường trong huyết thanh. Cần định lượng amoniac máu ở những bệnh nhân hôn mê và não mờ không rõ nguyên nhân, thay đổi trạng thái tâm trí hoặc những người bị hạ thân nhiệt (< 35 °C). Nếu phát hiện tăng amoniac máu và nghi ngờ rối loạn chu trình urê, cần ngưng dùng thuốc.

Tình trạng hạ thân nhiệt đã được báo cáo ở một số trường hợp dùng valproic, có thể liên quan đến sự tăng amoniac máu hoặc không, đặc biệt khi dùng phối hợp với topiramat.

FDA đã ghi nhận có sự gia tăng đáng kể nguy cơ tự sát khi dùng valproic, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân động kinh.

Valproat thải trừ một phần trong nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa ceton, nên khi xét nghiệm chất ceton trong nước tiểu, có thể nhận định sai.

Valproat có thể gây ức chế hệ thần kinh trung ương, đặc biệt khi phối hợp với các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương khác (như rượu), vì vậy người bệnh không nên tham gia các hoạt động có thể gây nguy hiểm như lái xe hoặc vận hành máy.

Thời kỳ mang thai

Thuốc có thể gây quái thai. Nguy cơ cho trẻ bị tật nứt đốt sống xấp xỉ 1 - 2%, những dạng bẩm sinh khác là khuyết tật sọ - mặt, dị tật tim - mạch, hoặc bất thường về đông máu như fibrinogen thấp ở mẹ, giảm fibrinogen huyết ở trẻ nhỏ. Đã có thông báo về suy gan dẫn đến tử vong ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ khi người mẹ dùng valproat trong lúc mang thai. Vì vậy phải tránh dùng valproat cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Valproat có tiết vào sữa. Nồng độ ở sữa bằng 1% đến 10% nồng độ trong huyết thanh. Chưa biết có tác hại gì xảy ra cho trẻ bú. Tuy nhiên, nên ngừng cho bú khi mẹ dùng valproat.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp, ADR > 10/100

TKTW: đau đầu, ảo giác, chóng mặt, mất ngủ, căng thẳng thần kinh, đau.

Da: Rụng tóc.

Tiêu hóa: Nôn, buồn nôn, tiêu chảy, đau bụng, chậm tiêu, chán ăn.

Huyết học: Giảm tiểu cầu.

Thận kinh cơ xương: Run, yếu cơ.

Mắt: Chứng nhìn một thành hai, giảm thị lực.

Khác: Nhiễm khuẩn, hội chứng giống cúm.

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Tim mạch: Phù ngoại vi, đau ngực, phù, phù mặt, tăng huyết áp, hạ huyết áp, đánh trống ngực, hạ huyết áp thể đứng, loạn nhịp, giãn mạch.

Hệ thần kinh trung ương: Mất điều phối vận động, chứng quên, tâm trí bất ổn, sốt, tư duy bất thường, trầm cảm, rối loạn giấc ngủ, lo âu, căng thẳng, ớn lạnh, lú lẫn, rối loạn điều phối, ảo giác, rối loạn nhân cách, rối loạn phát âm, hưng cảm.

Da: Ban, thâm tím, lupus ban đỏ, khô da, nhợt dinh, đốm xuất huyết, ngứa, tăng tiết bã nhờn.

Nội tiết và chuyển hóa: Mất kinh, xuất huyết tử cung, giảm protein máu.

Tiêu hóa: Tăng cân, sụt cân, tăng cảm giác thèm ăn, táo bón, nôn, đại tiện mất tự chủ, đầy hơi, viêm dạ dày ruột, viêm lưỡi, viêm tụy, áp-xe quanh răng, thay đổi vị giác, chảy máu lợi, viêm miệng.

Tiết niệu sinh dục: Viêm bàng quang, bí tiểu, tiểu nhiều, tiểu tiện mất tự chủ, xuất huyết âm đạo, viêm âm đạo.

Gan: Tăng ALT, AST.

Phản ứng tại chỗ: Đau tại chỗ tiêm, phản ứng tại chỗ tiêm, viêm quanh chỗ tiêm

Thần kinh - cơ: Đau lưng, dáng đi không bình thường, đau khớp, viêm khớp, tăng trương lực cơ, chuột rút chân, đau cơ, đau gáy, cứng gáy, dị cảm, tăng phản xạ.

Mắt: Rung giật nhãn cầu, khô mắt, đau mắt, rối loạn thị lực.

Tai: Ù tai, đau tai, điếc, viêm tai giữa.

Hô hấp: Viêm họng - họng, viêm phế quản, viêm mũi, khó thở, ho, chảy máu cam, viêm phổi, viêm xoang.

Khác: Toát mồ hôi.

Ít gặp và hiếm gặp, ADR < 1/100

Hung hăng, giảm bạch cầu hạt, dị ứng, quá mẫn, thiếu máu, rối loạn hành vi, tăng bilirubin, rối loạn thời gian chảy máu, suy tuỷ xương, đau lưng, loạn nhịp, sung vú, viêm mao mạch dưới da, giảm carnitin, phì đại não (có hồi phục), hôn mê, mất trí, đái dầm, tăng bạch cầu ura eosin, hội chứng giống Falconi, hình thành cục huyết khối, xuất huyết, suy gan, độc tính trên gan, tăng amoniac máu, tăng glycine máu, giảm fibrinogen, hạ natri máu, hạ thân nhiệt, rối loạn kinh nguyệt, ức chế kết tập tiểu cầu, nhiễm khuẩn tiết niệu...

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Độc tính gan nặng hoặc gây tử vong có thể có trước các triệu chứng không đặc hiệu, như không khống chế được cơn co giật, người khó chịu, yếu cơ, ngũ lịm, phù mặt, chán ăn và nôn. Cần theo dõi chặt chẽ người bệnh khi thấy xuất hiện các triệu chứng này. Cần xét nghiệm chức năng gan trước khi điều trị, và định kỳ sau đó, đặc biệt trong 6 tháng đầu.

Cần tiến hành các xét nghiệm: Chức năng gan, thời gian đông máu, kết tập tiểu cầu và hàm lượng fibrinogen trước khi điều trị, sau đó 2 tháng một lần và trước khi tăng liều.

Không được bắt đầu dùng hoặc phải ngừng valproat nếu xảy ra các bất thường sau: Giảm fibrinogen huyết, rối loạn đông máu, trị số transaminase tăng gấp ba lần, tăng phosphatase kiềm và bilirubin trong huyết thanh kèm theo các triệu chứng lâm sàng về nhiễm độc gan. Nếu chỉ thấy transaminase tăng ít, cần giảm liều và theo dõi chức năng gan và xét nghiệm đông máu. Nếu xảy ra đau bụng nặng và nôn, cần xác định amylase trong huyết thanh, nếu thấy kết quả bệnh lý, cần ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Acid valproic uống, viên nang acid valproic phải nuốt, không nhai, để tránh kích ứng tại chỗ ở miệng, họng. Nếu kích ứng đường tiêu hóa, thuốc có thể uống cùng thức ăn. Những bệnh nhân không dung nạp được thuốc do các tác dụng phụ trên đường tiêu hóa có thể chuyển sang dùng natri divalproex.

Dung dịch uống natri valproat không nên dùng cùng nước soda vì có thể giải phóng acid valproic gây kích ứng tại chỗ ở miệng, họng và có vị khó chịu.

Đối với dạng tiêm tĩnh mạch: Nên pha thuốc bằng dung dịch tiêm tĩnh mạch tương hợp (ví dụ: dung dịch dextrose 5%, natri clorid 0,9%, dung dịch Ringer lactat...). Tiêm truyền tĩnh mạch với tốc độ nhanh có thể làm tăng nguy cơ tác dụng không mong muốn.

Liều lượng:

Dạng uống

Động kinh (co giật): Phạm vi điều trị (định lượng huyết thanh): 50 - 100 microgam/ml. Dùng liều 250 mg/ngày chia làm nhiều lần.

Động kinh cục bộ phức hợp: Đối với người lớn và trẻ em ≥ 10 tuổi, 10 - 15 mg/kg/ngày, sau mỗi tuần có thể tăng thêm 5 - 10 mg/kg/ngày cho đến khi đạt tới liều điều trị thích hợp. Liều tối đa là 60 mg/kg/ngày. Đối với trẻ nhỏ hơn có thể cần liều duy trì lớn hơn.

Con vắng ý thức đơn giản hoặc phức hợp: Liều ban đầu thông thường 15 mg/kg/ngày. Liều lượng có thể tăng 5 - 10 mg/kg/ngày cách nhau 1 tuần cho tới khi kiểm soát được cơn co giật hoặc các tác dụng phụ ngăn cản tăng liều thêm.

Liều tối đa khuyến cáo: 60 mg/kg/ngày.

Thuốc phải uống làm 2 lần hoặc hơn khi liều vượt quá 250 mg hàng ngày. Điều trị trạng thái động kinh kháng thuốc bằng diazepam tĩnh mạch: 400 - 600 mg acid valproic thụt hậu môn hoặc thuốc đạn, cách 6 giờ/1 lần.

Dạng tiêm tĩnh mạch:

Trong trường hợp không dùng được đường uống, có thể dùng dạng natri valproat tiêm tĩnh mạch nhưng nên chuyển sang dạng uống ngay khi có thể.

Truyền tĩnh mạch chậm trong vòng 60 phút (< 20 miligam/phút) với khoảng cách liều tương tự như dạng uống.

Liệu thông thường ở trẻ em:

Chống co giật: Trẻ từ 1 đến 12 tuổi.

Đơn trị liệu: Ban đầu uống: 15 - 45 mg/kg/ngày, liều tăng cách nhau 1 tuần từ 5 - 10 mg/kg một ngày khi cần và dung nạp được thuốc.

Đa trị liệu: Uống 30 - 100 mg/kg/ngày.

Điều chỉnh liều dựa theo đáp ứng lâm sàng và nồng độ chống co giật trong huyết thanh.

Chú ý:

Điều trị con hưng cảm: Uống, người lớn, ngày đầu 750 mg/ngày, chia làm 2 - 3 lần, rồi nhanh chóng nếu có thể, tăng liều dần đến liều thấp nhất có hiệu quả, mức liều tối đa là 60 mg/kg/ngày.

Dụ phòng con đau nhức nửa đầu:

Trẻ từ 12 tuổi: Uống natri divalproex mỗi lần 250 mg, ngày uống 2 lần, điều chỉnh liều theo đáp ứng của bệnh nhân, mức tối đa là 1 g/ngày.

Trẻ từ 16 tuổi trở lên và người lớn: Uống viên nén 250 mg, ngày 2 lần, điều chỉnh liều dựa trên đáp ứng của bệnh nhân, tối đa là 1 000 mg/ngày. Hoặc 500 mg, ngày 1 lần trong 7 ngày, sau đó tăng lên 1 000 mg, ngày 1 lần, điều chỉnh liều dựa trên đáp ứng của bệnh nhân, liều thường dùng là 500 - 1 000 mg/ngày.

Liệu thông thường ở người cao tuổi: Cần dùng liều thấp hơn so với liều người lớn. Liều khởi đầu thấp hơn, tăng liều từ từ, thận trọng theo dõi tình trạng dinh dưỡng và nguy cơ mất nước.

Điều chỉnh liều ở người suy thận: Ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 10 ml/phút, độ thanh thải của valproat tự do giảm 27%. Lọc máu có thể làm giảm 20% nồng độ valproat, do vậy, không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận.

Điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan: Giảm liều. Độ thanh thải thuốc giảm khi gan suy giảm chức năng. Bệnh gan cũng làm giảm nồng độ albumin và tăng lượng thuốc tự do lên 2 đến 2,6 lần. Nồng độ thuốc tự do có thể tăng lên trong khi tổng lượng thuốc không đổi. Chống chỉ định trong trường hợp suy gan nặng.

Người đang dùng các thuốc gây cảm ứng enzym ở gan có thể phải dùng liều cao hơn phụ thuộc vào nồng độ huyết thanh của liều thuốc trước.

Tương tác thuốc

Ảnh hưởng trên chuyển hóa/vận chuyển thuốc: acid valproic là cơ chất của CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2E1, ức chế CYP2C9, 2C19, 2D6, 3A4 (yếu), cảm ứng CYP2A6 (yếu).

Tăng tác dụng/độc tính:

Acid valproic và dẫn chất có thể làm tăng nồng độ và tác dụng của barbiturat, ethosuximid, primidon, risperidon, rufinamid, thuốc chống trầm cảm ba vòng, vorinostat, zidovudin.

Nồng độ, tác dụng của acid valproic và dẫn chất có thể tăng lên do: Chlorpromazin, felbamat, salicylat, topiramat.

Giảm tác dụng:

Acid valproic và dẫn chất có thể làm giảm nồng độ và tác dụng của: Aminocamptothecin, carbamazepin, oxcarbazepin, phenytoin. Nồng độ và tác dụng của acid valproic và dẫn chất có thể tăng lên do: carbapenem, ethosuximid, methylfolat, phenytoin, primidon, chất ức chế protease, rifampicin.

Tương tác với rượu, thức ăn, thảo dược:

Rượu (ethanol): Tránh dùng cùng rượu (có thể làm tăng ức chế thần kinh trung ương).

Thức ăn: Thức ăn có thể làm chậm nhưng không làm giảm mức độ hấp thu thuốc. Sữa không ảnh hưởng đến hấp thu thuốc.

Thảo dược/thực phẩm chức năng: Tránh dùng đồng thời với evening primrose (giảm nguy cơ động kinh)

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản nang và viên nén ở 15 - 25 °C, nơi khô ráo. Bảo quản sirô ở nhiệt độ dưới 30 °C.

Dung dịch tiêm natri valproat sau khi pha với dung môi thích hợp có thể giữ ổn định trong vòng ít nhất 24 giờ.

Quá liều và xử trí

Quá liều valproat có thể gây ngủ gà, блöc tim và hôn mê sâu. Đã có trường hợp tử vong. Vì valproat được hấp thu rất nhanh, nên lợi ích của rửa dạ dày hoặc gây nôn phụ thuộc vào thời gian kể từ khi uống thuốc. Cần áp dụng các biện pháp hỗ trợ chung, đặc biệt cần duy trì lượng nước tiểu bài xuất.

Naloxon làm mất tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương của valproat dùng quá liều. Nhưng naloxon cũng có thể làm mất tác dụng chống động kinh của valproat, vì thế cần thận trọng khi dùng naloxon.

Thông tin qui chế

Acid valproic 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

Alpovic; Isoin.

ACID ZOLEDRONIC**Tên chung quốc tế:** Zoledronic acid.**Mã ATC:** M05BA08.**Loại thuốc:** Thuốc ức chế hủy xương.**Dạng thuốc và hàm lượng**

Lọ 4 mg/5 ml để pha truyền tĩnh mạch; 5 mg/100 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Acid zoledronic là một bisphosphonat tổng hợp, thuộc dẫn xuất imidazol. Acid zoledronic có cấu trúc và tác dụng tương tự các bisphosphonat khác như alendronat, risedronat, và pamidronat. Các bisphosphonat đều là các chất tương tự pyrophosphat, có ái lực cao với hydroxyapatit của xương và ức chế hoạt động của các tế bào hủy xương. Các bisphosphonat cũng ức chế sự tạo thành và hòa tan các tinh thể hydroxyapatit, do đó có tiềm năng ức chế quá trình khoáng hóa xương.

Acid zoledronic ức chế hoạt tính của các tế bào hủy xương và sự giải phóng calci từ các khối u, do đó làm giảm calci máu. Trên những bệnh nhân tăng calci máu do khối u ác tính, acid zoledronic làm giảm nồng độ calci và phospho huyết, đồng thời tăng bài tiết các chất này ra nước tiểu.

Nghiên cứu lâu dài trên động vật cho thấy acid zoledronic ức chế tiêu xương nhưng không có tác dụng xấu đến tạo xương, khoáng hóa hoặc độc tính cơ học của xương. Ngoài tác dụng ức chế mạnh trên xương, acid zoledronic còn có nhiều đặc tính kháng u, góp phần mang lại hiệu quả toàn bộ trong điều trị di căn vào xương. Các đặc tính sau đây đã được chứng minh trong các nghiên cứu tiền lâm sàng:

In vivo, ức chế tiêu xương do hủy cốt bào làm thay đổi vi mô trưởng tuy xương gây bất lợi cho sự phát triển các tế bào u, làm giảm hoạt tính sinh mạch máu và có tác dụng chống đau.

In vitro, ức chế tăng sinh nguyên cốt bào, có hoạt tính kìm tế bào trực tiếp và làm chết các tế bào u, hiệp đồng tác dụng kìm tế bào

kết hợp với các thuốc chống ung thư khác, tác dụng chống bám dính, xâm lấn tế bào.

Dược động học

Nồng độ acid zoledronic trong huyết tương tăng lên nhanh chóng ngay sau khi truyền tĩnh mạch. Tỷ lệ gắn với protein huyết tương thấp và rất khác nhau giữa các nghiên cứu, khoảng từ 22% đến 56%. Acid zoledronic không bị chuyển hóa, khoảng 23 - 55% liều dùng được thải qua thận dưới dạng không đổi trong vòng 24 giờ, phần còn lại chủ yếu lưu giữ ở xương và đào thải rất chậm. Nửa đời thải trừ cuối cùng khoảng 146 giờ. Tốc độ thải trừ acid zoledronic qua thận giảm xuống ở những bệnh nhân suy thận nặng.

Chỉ định

Điều trị tăng calci máu do khối u ác tính.

Di căn xương do ung thư hay tổn thương xương do bệnh đa u tủy xương.

Bệnh Paget xương.

Phòng và điều trị loãng xương (ở phụ nữ sau mãn kinh, nam giới lớn tuổi, loãng xương do sử dụng corticoid).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với acid zoledronic, hoặc các bisphosphonat khác, hoặc mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Giảm calci máu.

Phụ nữ mang thai, cho con bú.

$\text{Cl}_{\text{cr}} < 30 \text{ ml/phút}$, hoặc bệnh nhân có suy thận cấp.

Không dùng khi bệnh nhân đang điều trị bằng một bisphosphonat khác.

Thận trọng

Trước và sau khi dùng acid zoledronic, phải bảo đảm cơ thể có đủ nước vì thiếu nước trong cơ thể dễ làm tổn thương thận.

Acid zoledronic ảnh hưởng đến calci nhiều hơn các bisphosphonat khác, do đó có thể gây giảm calci nặng dẫn đến tetany hay dị cảm. Cần điều trị tình trạng giảm calci máu và điều chỉnh các yếu tố ảnh hưởng đến chuyển hóa xương hoặc muối khoáng (như suy tuyến cận giáp, phẫu thuật tuyến giáp, phẫu thuật tuyến cận giáp, rối loạn hấp thu, cắt đoạn ruột non...) trước khi bắt đầu liệu pháp acid zoledronic đối với bệnh Paget xương, loãng xương ở phụ nữ mãn kinh và cả bệnh tăng calci máu do khối u ác tính. Cần kiểm soát nồng độ các chất điện giải, calci, phosphat và magnesi máu trên những bệnh nhân này. Nếu có giảm nồng độ các chất trên, cần bổ sung trước khi điều trị bằng acid zoledronic. Thiếu hụt vitamin D phải được điều trị trước khi bắt đầu cho acid zoledronic.

Các bisphosphonat có thể gây hoại tử xương hàm, đặc biệt trên bệnh nhân ung thư. Tuy nhiên, loãng xương ở phụ nữ mãn kinh hay các bệnh lý khác cũng có thể gặp. Cần khám răng và có kế hoạch phòng ngừa về răng trước khi điều trị bằng acid zoledronic, đặc biệt trên bệnh nhân có yếu tố nguy cơ (như bệnh nhân ung thư, đang dùng hóa trị liệu, tia xạ, corticoid, vệ sinh răng miệng kém). Tránh các thủ thuật xâm lấn ở răng trong quá trình điều trị bằng acid zoledronic.

Mặc dù không thường xuyên, song các biểu hiện đau xương nghiêm trọng (có thể dẫn đến yếu xương), đau cơ và đau khớp cũng đã được ghi nhận ở những bệnh nhân điều trị bằng bisphosphonat. Triệu chứng đau có thể kéo dài từ 1 ngày đến vài tháng và sẽ hết khi ngừng điều trị. Bệnh nhân khi gặp các triệu chứng này cần báo cho bác sĩ biết. Không nên dùng cho bệnh nhân có tiền sử đau tương tự khi đã điều trị bằng một bisphosphonat khác.

Thận trọng trong trường hợp suy gan nặng.

Các bisphosphonat có thể gây co thắt khí quản ở bệnh nhân hen nhạy cảm với aspirin, cần dùng thận trọng acid zoledronic ở những bệnh nhân này.

Thời kỳ mang thai

Mặc dù chưa có nghiên cứu trên người về nguy cơ đối với thai khi mẹ sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai, song những nghiên cứu trên động vật cho thấy các bisphosphonat vào xương thai nhi nhiều hơn vào xương của mẹ, do đó có giả thuyết cho rằng nguy cơ gây hại cho thai (như bất thường hệ xương hoặc các bất thường khác) có thể xảy ra ngay cả khi người mẹ có thai sau khi đã hoàn tất liệu trình điều trị bằng bisphosphonat. Những yếu tố ảnh hưởng tới sự phát triển của thai như: Thời gian từ khi ngừng bisphosphonat đến khi thụ thai, loại bisphosphonat được dùng và đường dùng bisphosphonat còn đang được nghiên cứu. Do vậy, không nên dùng acid zoledronic cho phụ nữ có thai. Với phụ nữ đang trong độ tuổi sinh đẻ, nên dùng thuốc tránh thai trong khi điều trị bằng acid zoledronic.

Thời kỳ cho con bú

Không biêt acid zoledronic có qua sữa mẹ hay không, hơn nữa, acid zoledronic được lưu giữ ở xương trong một thời gian dài nên không dùng cho phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, $ADR > 1/100$

Giảm phosphat máu, thiếu máu, hội chứng giả cúm (đau xương, đau cơ, đau khớp, sốt, cứng cơ), rối loạn tiêu hóa, rung nhĩ, đau đầu, chóng mặt, viêm kết mạc, suy thận (hiếm khi suy thận cấp).

Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$

Chán ăn, rối loạn vị giác, khô miệng, viêm miệng, đau ngực, tăng huyết áp, giảm huyết áp, khó thở, ho, thay đổi cảm giác, run cơ, lo lắng, rối loạn giấc ngủ, nhìn mờ, tăng cân, ngứa, ban đỏ, đồ mồ hôi, chuột rút, huyêt niệu, protein niệu, phản ứng quá mẫn (bao gồm phù mạch), suy nhược, phù ngoại vi, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, giảm magnesi huyết, giảm kali huyết, phản ứng tại chỗ tiêm

Hiếm gặp, $ADR < 1/1000$

Chậm nhịp tim, lú lẫn, tăng K^+ máu, giảm toàn thể huyết cầu, hoại tử xương hàm, gãy xương đùi không diền hình, viêm màng mạch và viêm cung mạc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Giảm sát chật chẽ nồng độ calci, phosphat và magnesi máu trước và trong quá trình điều trị bằng acid zoledronic. Bổ sung calci và vitamin D là rất quan trọng để duy trì nồng độ calci máu ở bệnh nhân Paget xương, đa u tủy, các khối u di căn tới xương và cả bệnh loãng xương. Khuyên bệnh nhân nên báo cho bác sĩ ngay khi có các dấu hiệu của giảm calci máu như: cảm giác tê hoặc đau nhói dây thần kinh (đặc biệt trong hoặc quanh miệng) hoặc co giật cơ xuất hiện.

Suy thận có thể gặp trong khi điều trị bằng acid zoledronic, do đó cần đánh giá chức năng thận trước điều trị và đảm bảo bù nước đầy đủ trước, trong và sau khi truyền acid zoledronic (có thể tới 4 lít trong 24 giờ). Tuy nhiên, cũng không nên bù quá nhiều nước có thể gây suy tim. Tiếp tục đánh giá chức năng thận trên những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ như: đã có suy thận trước đó, bệnh nhân tuổi cao, đang dùng thuốc có độc với thận, thuốc lợi tiểu hoặc đang trong tình trạng mất nước.

Liều lượng và cách dùng

Tăng calci máu do khối u ác tính:

Dùng một liều đơn 4 mg, hòa tan trong 100 ml dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%, truyền tĩnh mạch trong ít nhất 15 phút, có thể lặp lại sau ít nhất 7 ngày (nếu thấy cần thiết) cũng với liều trên. Mỗi lần dùng không nên quá 4 mg vì sẽ làm tăng nguy cơ tác dụng không mong muốn trên thận.

Di căn xương do ung thư: Một liều đơn 4 mg, phải pha loãng như trên, truyền tĩnh mạch 3 - 4 tuần một lần.

Dau tủy xương: 4 mg, truyền tĩnh mạch không dưới 15 phút, cách 3 - 4 tuần/lần. Bổ sung calci 500 mg (uống) và polyvitamin chứa 400 dvqt vitamin D.

Bệnh Paget xương: Truyền tĩnh mạch một liều đơn 5 mg. Để làm giảm nguy cơ giảm calci máu do acid zoledronic, mỗi bệnh nhân phải được bổ sung 1,5 g calci/ngày (750 mg, 2 lần/ngày hoặc 500 mg, 3 lần/ngày) và 800 dvqt vitamin D/ngày, đặc biệt trong 2 tuần đầu tiên sau khi dùng acid zoledronic.

Điều trị loãng xương (sau mẫn kinh, do corticoid): một liều đơn 5 mg, truyền tĩnh mạch 1 lần/1 năm.

Dự phòng loãng xương sau mẫn kinh: 5 mg, truyền tĩnh mạch không dưới 15 phút, cách 2 năm/lần.

Điều chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận:

$\text{Cl}_{\text{cr}} > 60 \text{ ml/phút}$: 4 mg (không cần điều chỉnh liều).

$\text{Cl}_{\text{cr}} 50 - 60 \text{ ml/phút}$: 3,5 mg.

$\text{Cl}_{\text{cr}} 40 - 49 \text{ ml/phút}$: 3,3 mg.

$\text{Cl}_{\text{cr}} 30 - 39 \text{ ml/phút}$: 3 mg.

$\text{Cl}_{\text{cr}} < 30 \text{ ml/phút}$: Không khuyến cáo sử dụng.

Tương tác thuốc

Các thuốc lợi niệu quai, kháng sinh nhóm aminoglycosid có thể hiệp đồng tác dụng làm tăng nguy cơ giảm Ca^{++} máu của acid zoledronic.

Các thuốc có độc tính với thận, các thuốc chống viêm không steroid, thalidomid làm tăng nguy cơ ADR trên thận của acid zoledronic.

Không được trộn lẫn với dung dịch calci hoặc các dung dịch tiêm truyền có cation hóa trị 2 như dung dịch Ringer lactat.

Độ ổn định và bảo quản

Dung dịch tiêm có chứa acid zoledronic được bảo quản ở nhiệt độ phòng 25 °C, hoặc trong phạm vi từ 15 - 30 °C. Dung dịch truyền đã pha thành 100 ml trong natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% ổn định trong 24 giờ ở 4 - 8 °C.

Quá liều và xử trí

Quá liều acid zoledronic có thể gây ra các biểu hiện của tình trạng giảm calci máu. Để khắc phục, có thể truyền calci qua đường tĩnh mạch. Cần chú ý chức năng thận vì acid zoledronic có thể gây suy thận.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Aclasta; Simpla; Zoldria; Zolenate; Zometa.

ACITRETIN

Tên chung quốc tế: Acitretin.

Mã ATC: D05BB02.

Loại thuốc: Thuốc điều trị vảy nến (tổn thân).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang 10 mg, 25 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Acitretin là một retinoid và là một chất chuyển hóa của etretinat. Cơ chế tác dụng chính xác của thuốc chưa được biết.

Đối với bệnh vảy nến, các nghiên cứu gợi ý rằng acitretin ảnh hưởng tới tăng sinh tế bào biểu bì và quá trình tổng hợp glycoprotein của da. Đặc biệt, acitretin giúp bình thường hóa quá trình biệt hóa tế bào, làm mỏng lớp sừng ở biểu bì do làm giảm tốc độ tăng sinh của tế bào sừng. Tác dụng chống viêm và chống

tăng sinh của acitretin giúp làm giảm viêm ở da và biểu bì, giảm bong biểu bì, ban đỏ và độ dày của các tổn thương vẩy nến.

Tác dụng toàn thân làm tróc lớp sừng da của acitretin được cho là do thuốc ngăn cản sự biệt hóa sau cùng của các tế bào sừng.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, nồng độ thuốc tối đa trong máu đạt được sau 1 - 5 giờ. Sinh khả dụng đạt từ 60 - 70%, nhưng thay đổi nhiều giữa các cá nhân (36 - 95%), sinh khả dụng của acitretin tăng khi uống cùng bữa ăn (72%). Sau khi uống hàng ngày trong 2 tháng với liều 50 mg/ngày, trạng thái ổn định đạt được trong vòng 7 ngày đối với acitretin và 10 ngày đối với chất chuyển hóa trực tiếp, isome 13-cis-acitretin.

Phân bố: Acitretin rất吸收 vào mô và dễ dàng vào các mô. Acitretin gắn vào protein huyết tương trên 99%, chủ yếu vào albumin, một tỷ lệ thấp là lipoprotein. Acitretin qua nhau thai và vào sữa mẹ.

Chuyển hóa: Thuốc chuyển hóa thành các chất có hoạt tính là 13-cis-acitretin và một ít là etretinat, tuy nhiên etretinat chỉ được phát hiện thấy trong huyết thanh của một số người bệnh dùng acitretin. Nếu uống rượu sẽ làm tăng tỉ lệ chuyển hóa acitretin thành etretinat, kể cả sau khi người bệnh đã ngừng thuốc.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ của acitretin khoảng 49 giờ, của 13-cis-acitretin là 63 giờ, etretinat có nửa đời thải trừ 120 ngày, lúc đó có thể dự trữ trong các tế bào mỡ trong nhiều tháng và cả trong vài năm. Cả acitretin và chất chuyển hóa 13-cis-acitretin thải trừ qua mật và nước tiểu dưới dạng liên hợp.

Chỉ định

Bệnh vảy nến nặng trên diện rộng không đỡ sau khi đã dùng các liệu pháp điều trị khác; bệnh vảy nến mụn mủ gan bàn chân bàn tay; các bệnh ngoài da có rối loạn điều hoà chất sừng như bệnh vảy cá bầm sinh; bệnh Darier (chứng dị sừng nang lông).

Chống chỉ định

Quá mẫn với acitretin hoặc các dẫn chất retinoid khác hoặc các thành phần khác của thuốc.

Suy gan hoặc suy thận nặng. Tăng lipid huyết.

Phụ nữ mang thai hoặc đang cho con bú.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ mà không sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả.

Uống rượu trong thời gian dùng thuốc và 2 tháng sau khi đã ngừng thuốc: Điều này áp dụng cho người bệnh nữ trong độ tuổi sinh đẻ vì nguy cơ gây dị tật đối với thai nhi.

Không phối hợp với tetracyclin và methotrexat.

Thận trọng

Acitretin gây quái thai mạnh. Với phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ, việc kê đơn acitretin chỉ có thể đặt ra nếu người bệnh có đủ những điều kiện sau đây:

Mắc bệnh nặng và nhất thiết phải dùng acitretin;

Có khả năng nhận thức được tầm quan trọng của nguy cơ gây quái thai của thuốc và tuân thủ các thận trọng trong sử dụng thuốc;

Có kết quả thử thai âm tính trong vòng 1 tuần trước khi bắt đầu điều trị, bắt đầu điều trị vào ngày thứ 2 hoặc thứ 3 của chu kỳ kinh nguyệt tiếp theo. Hàng tháng phải làm lại xét nghiệm thử thai;

Sử dụng phương pháp tránh thai hiệu quả liên tục ít nhất 1 tháng trước khi bắt đầu, trong khi điều trị và suốt 3 năm sau khi ngừng điều trị bằng acitretin;

Tự nguyện không uống rượu trong suốt thời gian dùng thuốc và 2 tháng sau khi đã ngừng thuốc.

Triệu chứng của bệnh vảy nến đôi khi có thể nặng hơn lúc bắt đầu điều trị. Có thể phải sau 2 - 3 tháng dùng thuốc mới có hiệu quả tối đa.

Cần cẩn nhắc lợi ích/nguy cơ khi sử dụng acitretin cho người bệnh đái tháo đường, người bệnh có tiền sử viêm tuy, đặc biệt đang viêm tuy, người bệnh suy thận hoặc suy gan.

Người bệnh không được hiến máu trong khi điều trị và 3 năm sau khi ngừng điều trị bằng acitretin, nhất là cho phụ nữ mang thai và phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ vì nguy cơ quái thai.

Cần theo dõi chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị, 2 - 4 tuần một lần trong 2 tháng đầu, sau đó 3 tháng 1 lần. Nếu kết quả cao hơn 2 lần giá trị bình thường, cần kiểm tra lại transaminase sau 8 ngày. Nếu kết quả xét nghiệm chức năng gan vẫn không trở về bình thường, cần ngừng acitretin. Cần tìm nguyên nhân và theo dõi chức năng gan trong 3 tháng.

Cần theo dõi đều đặn cholesterol toàn phần và triglycerid khi điều trị thời gian dài và ở người có nguy cơ cao (nghiện rượu, béo phì, đái tháo đường, rối loạn chuyển hóa mỡ). Với người đang điều trị bằng acitretin, cứ mỗi một đến hai tuần trong 2 tháng đầu, sau đó cứ mỗi 3 tháng một lần theo dõi nồng độ lipid huyết tương. Nếu các chỉ số này tăng, cần điều chỉnh chế độ ăn, dùng thuốc hạ lipid huyết và giảm liều acitretin.

Thuốc ảnh hưởng khả năng dung nạp glucose (dung nạp tốt hoặc xấu glucose) nên cần định kỳ kiểm tra glucose huyết của người bệnh, nhất là ở người đái tháo đường đang dùng sulfamid hạ glucose huyết.

Nếu điều trị kéo dài với acitretin, cần theo dõi định kỳ rối loạn cốt hóa xương.

Thuốc có thể gây đóng sờm đầu xương, do vậy với trẻ em không khuyến cáo dùng acitretin, chỉ dùng cho trẻ em khi các thuốc khác không hiệu quả và phải định kỳ kiểm tra X quang xương, bao gồm cả đầu gối.

Tránh ra nắng nhiều và tránh sử dụng đèn chiếu mạnh trong khi dùng acitretin vì các dẫn chất retinoid làm tăng tác dụng của tia tử ngoại.

Thuốc làm giảm khả năng lái xe và vận hành máy móc do có thể gây chóng mặt, giảm khả năng nhìn nhất là về chiều tối.

Tránh dùng đồng thời với các kháng sinh nhóm cyclin, liều cao vitamin A (trên 4000 - 5000 đơn vị mỗi ngày) và các thuốc tiêu sưng.

Acitretin chỉ được dùng như một biện pháp điều trị cuối cùng, khi các thuốc khác không có tác dụng.

Thời kỳ mang thai

Acitretin gây quái thai ở người, do vậy là một thuốc chống chỉ định tuyệt đối cho phụ nữ mang thai. Cần đảm bảo chắc chắn người bệnh không mang thai trước khi bắt đầu điều trị bằng acitretin (làm xét nghiệm có thai trong vòng 2 tuần trước khi dùng thuốc và định kỳ hàng tháng trong quá trình điều trị, người bệnh bắt đầu điều trị vào ngày thứ 2 hoặc 3 của chu kỳ kinh nguyệt). Những phụ nữ điều trị bằng acitretin (kể cả những người có tiền sử vô sinh) cần tránh mang thai ít nhất 1 tháng trước khi điều trị, trong khi điều trị và 3 năm sau khi ngừng thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Vì thuốc vào được sữa mẹ, acitretin không được khuyên dùng ở phụ nữ cho con bú. Không cho trẻ bú mẹ ít nhất trong thời gian 3 năm sau khi đã ngừng thuốc vì acitretin có thể gây tác dụng bất lợi ở trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Trong các nghiên cứu lâm sàng với acitretin, tỉ lệ người bệnh gặp các ADR là 98%.

Rất hay gặp, ADR > 10/100

TKTW: Tăng cảm giác.

Da: Viêm môi, rụng tóc, bong tróc da, khô da, rối loạn móng, ngứa, ban đỏ, teo da, da dính nhão, viêm quanh móng.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng cholesterol huyết, tăng triglycerid huyết, giảm HDL, tăng phospho, tăng kali huyết, tăng natri huyết, tăng/giảm magnesi huyết, tăng glucose huyết nhanh, giảm glucose huyết nhanh.

Tiêu hóa: Khô miệng.

Huyết học: Tăng hồng cầu lười, giảm hematocrit, giảm hemoglobin, tăng/giảm bạch cầu, tăng haptoglobin, tăng bạch cầu trung tính.

Gan: Tăng các xét nghiệm chức năng gan, tăng phosphatase kiềm, tăng bilirubin.

Thần kinh cơ - xương: Dị cảm, chứng đau khớp, rùng mình, tăng creatin phosphokinase, dày xương sống tiền triển.

Mắt: Khô mắt.

Thận: Tăng acid uric, aceton niệu, huyết niệu, hồng cầu niệu.

Hô hấp: Viêm mũi, chảy máu cam.

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Tim mạch: Đỏ mặt, phù.

TKTW: Đau đầu, đau, trầm cảm, mất ngủ, ngủ gà, mệt mỏi.

Da - niêm mạc: Có mùi khó chịu, thay đổi tóc, viêm da, ban dạng vảy nến, tăng tiết mồ hôi, ban xuất huyết, u hạt sinh mủ, tăng tiết chất nhờn, loét, nứt da, sạm da, chảy máu cam, chảy máu mũi, rụng tóc.

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm kali, phospho, natri; tăng/giảm calci, clorid.

Tiêu hóa: Chảy máu chân răng, viêm lợi, tăng tiết nước bọt, viêm miệng, khát nước, loét miệng, đau bụng, ỉa chảy, nôn, rối loạn vị giác, chán ăn, tăng thèm ăn, rối loạn chức năng lưỡi.

Gan: Tăng bilirubin toàn phần.

Thần kinh cơ - xương: Viêm khớp, đau lưng, tăng trương lực, đau cơ, đau xương, dày xương khớp ngoại vi, chứng liệt Bell.

Mắt: Nhìn mờ, viêm mí mắt, viêm kết mạc, quáng gà, sợ ánh sáng, đau mắt, rụng lông mày hoặc lông mi, nhìn đôi, đục thủy tinh thể, khô giác mạc, viêm màng kết hợp.

Tai: Đau tai, ứ tai.

Thận: Tăng BUN (nitrogen ure máu), tăng creatinin, đái tháo đường, protein niệu.

Hô hấp: Viêm xoang.

Ít gặp, ADR < 1/100

Lo âu, tăng thời gian chảy máu, đau ngực, xơ gan, chảy máu kết mạc, chứng xanh tím, điếc, nhìn đôi, hoa mắt chóng mặt, đái khói, eczema, viêm thực quản, sốt, viêm dạ dày, viêm lưỡi, tăng sản răng, đổi màu tóc, rối loạn chức năng gan, chảy máu, viêm gan, chứng tăng sừng, rậm lông, giảm cảm giác, ngứa mắt, vàng da, chứng khí hư, người khó chịu, bệnh do nhiễm *Candida*, bệnh cơ, nóng nảy, viêm dây thần kinh, viêm tuy, phù gai thị, thiếu máu cục bộ ngoại vi, nhạy cảm với ánh sáng, giật não, bệnh cứng da, mông da, dày xương sống, đột quy, mất vị giác, huyết khối tắc mạch.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR phổ biến do tác dụng rộng và hồi phục được của thuốc đối với biểu mô (như khô môi, nứt nẻ mép ...) thường hết.

Phải làm xét nghiệm chức năng gan của người bệnh hàng tuần nếu kết quả bất thường. Ngừng thuốc nếu tình trạng trở nên xấu hơn.

Ăn kiêng chất béo, không uống rượu, giảm cân có thể giúp giải quyết chứng tăng lipid và HDL huyết. Ngừng thuốc nếu nồng độ lipid hoặc lipoprotein bất thường kéo dài.

Cần ngừng thuốc và kiểm tra mắt nếu người bệnh bị giảm thị lực.

Nếu người bệnh xuất hiện những triệu chứng sớm của giật não (đau đầu nặng kéo dài, nôn và buồn nôn, nhìn mờ, giảm thị lực) cần ngừng thuốc ngay và kiểm tra ở chuyên khoa thần kinh.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc được uống vào bữa ăn hoặc uống cùng với sữa.

Liều dùng:

Bệnh vảy nến nặng: Liều khởi đầu thường là 25 - 30 mg (có thể cho phép tối 50 mg), 1 lần/ngày, dùng trong 2 - 4 tuần. Liều hàng ngày sau đó được điều chỉnh tùy vào đáp ứng lâm sàng của người bệnh và tác dụng không mong muốn gặp phải. Kết quả tối ưu thường đạt được với liều 25 - 50 mg/ngày, dùng thêm 6 - 8 tuần. Một vài người bệnh cần tăng tối đa 75 mg/ngày.

Bệnh Darier và bệnh vảy cá: Liều khởi đầu thường là 10 mg, sau đó điều chỉnh tùy theo đáp ứng của người bệnh nhưng không được vượt quá 50 mg/ngày. Đợt điều trị có thể kéo dài trên 3 tháng.

Với bất cứ chỉ định nào, không dùng thuốc kéo dài quá 6 tháng.

Trường hợp tái phát, điều trị như lần đầu.

Trẻ em:

Không nên sử dụng acitretin cho trẻ em. Tuy nhiên, trong trường hợp thật cần thiết có thể dùng acitretin nhưng phải có sự theo dõi chặt chẽ của thầy thuốc chuyên khoa.

Từ 1 tháng tuổi - 12 tuổi: 500 microgam/kg/ngày, đối khi có thể dùng liều tối 1 mg/kg/ngày, nhưng không được vượt quá 35 mg/ngày. Phải có sự theo dõi chặt chẽ sự phát triển của cơ xương.

Từ 12 tuổi - 18 tuổi: Liều khởi đầu 25 - 30 mg/ngày (bệnh Darier là 10 mg/ngày), trong 2 - 4 tuần, sau đó điều chỉnh liều tùy theo sự đáp ứng của người bệnh, liều tiếp theo thường là 25 - 50 mg/ngày, tối đa 75 mg/ngày trong thời gian ngắn khi điều trị bệnh vảy nến hoặc bệnh vảy cá.

Người cao tuổi: Như liều thông thường của người lớn.

Tương tác thuốc

Đồ uống chứa cồn (ethanol): Làm tăng tần suất chuyển hóa acitretin thành etretinat là một chất có hoạt tính, tích luỹ kéo dài trong cơ thể, làm tăng nguy cơ sinh quái thai ở phụ nữ sử dụng acitretin.

Cyclosporin: Etretinat làm giảm chuyển hóa cyclosporin và các chất chuyển hóa của thuốc này qua hệ thống cytochrome P₄₅₀, acitretin có thể có tác dụng tương tự vì vậy có thể cần giảm liều cyclosporin.

Glyburid: Acitretin có thể làm tăng thải trừ glucose, có thể cần điều chỉnh liều của glyburid.

Các thuốc gây độc với gan, đặc biệt là methotrexat: Làm tăng độc tính với gan, không dùng đồng thời.

Hydantoin: Acitretin có thể đẩy hydantoin ra khỏi liên kết protein huyết tương làm tăng tỷ lệ thuốc ở dạng tự do, cần hiệu chỉnh liều hydantoin.

Thuốc tránh thai có progestin: Acitretin làm giảm hiệu quả tránh thai. Tránh không phối hợp.

Thuốc tránh thai đường uống chứa estrogen: Acitretin làm giảm hiệu quả tránh thai.

Các dẫn chất retinoid khác dùng đường toàn thân (etretinat, isotretinoin, tretionin) hoặc ngoài da (adapalen, tretionin), vitamin A: Gây các triệu chứng quá liều vitamin A.

Tetracycline dùng đường uống: Tăng áp lực nội sọ. Chống chỉ định dùng đồng thời.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc bảo quản ở nhiệt độ 15 - 25 °C, tránh ẩm, tránh ánh sáng và nhiệt độ cao.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Giống như ngộ độc vitamin A: Ngứa, tăng áp lực nội sọ (đau đầu nặng kéo dài, buồn nôn, nôn), kích thích, ngứa.

Xử trí: Sử dụng các biện pháp thông thường để loại bỏ phần thuốc còn chưa được hấp thu ở ống tiêu hóa trong vòng 2 giờ sau khi

người bệnh uống thuốc trong trường hợp quá liều cấp. Ngừng thuốc ở những người bệnh đang dùng thuốc với liều điều trị nhưng có triệu chứng quá liều. Theo dõi tăng áp lực sọ não.

Thông tin qui chế

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

ADENOSIN

Tên chung quốc tế: Adenosine.

Mã ATC: C01EB10.

Loại thuốc: Thuốc chống loạn nhịp tim.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ 6 mg/2 ml, 12 mg/4 ml để tiêm tĩnh mạch.

Lọ 30 ml (3 mg/ml) để truyền tĩnh mạch.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Adenosin là chất chủ vận purin, kích thích chủ yếu trên receptor P1 (trong đó bao gồm receptor adenosin A₁ và A₂ trên màng tế bào). Tác dụng chống loạn nhịp của adenosin do kích thích thụ thể adenosin A₁, làm chậm dẫn truyền thông qua nút nhĩ thất. Tác dụng giãn mạch vàn và giãn mạch ngoại vi do kích thích thụ thể adenosin A₂. Tiêm tĩnh mạch nhanh adenosin làm chậm sự dẫn truyền qua nút nhĩ thất và làm mất nhịp nhanh kịch phát trên thất do cắt hiện tượng vào lại ở nút nhĩ thất (một khi hiện tượng vào lại đã mất, nhịp nhanh ngừng và nhịp xoang bình thường sẽ phục hồi).

Thuốc cũng có ích trong nghiên cứu điện sinh lý học để xác định vị trí của блок nhĩ thất. Do tác dụng đặc hiệu trên nút nhĩ - thất, adenosin cũng có ích trong chẩn đoán phân biệt nhịp nhanh trên thất có phức bộ QRS giãn rộng hay hẹp.

Thuốc làm tăng đáng kể lưu lượng mạch vàn bình thường trong khi hầu như rất ít hoặc không làm tăng ở động mạch hẹp nên có ích trong kỹ thuật xạ hình tưới máu cơ tim.

Adenosin không có hiệu quả đối với cuồng động nhĩ, rung nhĩ, hoặc nhịp nhanh thất.

Dược động học

Adenosin khi tiêm tĩnh mạch bị mất nhanh khỏi tuần hoàn do thuốc xâm nhập vào tế bào, chủ yếu vào hồng cầu và tế bào nội mô mạch máu. Adenosin trong tế bào chuyển hóa nhanh do phosphoryl hóa thành adenosin monophosphate nhờ adenosinkinase hoặc do khử amin thành inosin nhờ adenosin desaminase trong bào tương. Adenosin ngoài tế bào bị mất nhanh do xâm nhập vào tế bào với nửa đời dưới 10 giây trong máu toàn phần. Vì adenosin không cần có sự tham gia của chức năng gan hoặc thận để hoạt hóa hoặc bắt hoạt, cho nên suy gan hoặc suy thận không có ảnh hưởng đến tính hiệu quả hoặc tính dung nạp của thuốc.

Chỉ định

Nhip nhanh kịch phát trên thất, bao gồm cả hội chứng Wolff - Parkinson - White để chuyển nhanh về nhịp xoang.

Thuốc hỗ trợ trong kỹ thuật xạ hình tưới máu cơ tim trên những bệnh nhân không thể thực hiện được gắng sức thể lực thích hợp: Adenosin dùng để làm giãn động mạch vàn cùng với chụp hình hìn tưới máu cơ tim hoặc siêu âm gắng sức để phát hiện các khuyết tật trong tưới máu hoặc co bóp bất thường cục bộ do bệnh động mạch vàn.

Chẩn đoán phân biệt nhịp nhanh trên thất.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với adenosin.

Người đã có từ trước hội chứng suy nút xoang hay блóс nhĩ thất độ hai hoặc ba mà không cấy máy tạo nhịp, do nguy cơ ngừng xoang kéo dài hoặc блóс nhĩ thất hoàn toàn. Người có hội chứng QT dài, hạ huyết áp nặng, suy tim mệt bù.

Bệnh hen và bệnh phế quản phổi tắc nghẽn, vì có thể gây thêm co thắt phế quản.

Thận trọng

Adenosin làm giảm dẫn truyền qua nút nhĩ thất nên có thể gây ra блóс tim độ 1, độ 2 và độ 3. Vì vậy, cần thận trọng đối với bệnh nhân блóс nhĩ thất độ 1 và блóс bó nhánh. Nên ngưng dùng thuốc trên bệnh nhân có xuất hiện блóс ở độ cao.

Sau khi tiêm tĩnh mạch adenosin, loạn nhịp mới thường xuất hiện trong thời gian chờ trở về nhịp xoang bình thường. Đã có báo cáo về việc xuất hiện rung nhĩ hoặc cuồng động nhĩ ở bệnh nhân nhịp nhanh kịch phát trên thất dùng adenosin. Thuốc cũng có thể gây rung thất trên người bệnh có bệnh mạch vành nặng.

Do có khả năng làm tăng nhất thời rối loạn dẫn truyền hoặc loạn nhịp tim trong con tim nhanh kịch phát trên thất, nên khi dùng adenosin cần có bác sĩ theo dõi điện tim và có phương tiện hồi sức tim và hô hấp.

Truyền nhỏ giọt tĩnh mạch adenosin phải thận trọng đối với người dễ bị hạ huyết áp như có rối loạn thần kinh thực vật, viêm màng ngoài tim, hẹp van tim, hẹp động mạch cảnh có kèm theo thiếu máu não, mót có nhồi máu cơ tim, suy tim. Nên ngưng truyền thuốc trên bệnh nhân xuất hiện hạ huyết áp kéo dài hoặc có triệu chứng hạ huyết áp.

Người bệnh mới ghép tim có thể gia tăng nhạy cảm với tác dụng trên tim của adenosin.

Sử dụng thận trọng đối với người cao tuổi vì người cao tuổi có thể bị giảm chức năng tim, rối loạn nút tự động hoặc có các bệnh mắc kèm, sử dụng nhiều thuốc đồng thời do đó có thể thay đổi huyết động học và dẫn đến chậm nhịp tim hoặc блóс nhĩ thất.

Thời kỳ mang thai

Adenosin là chất có sẵn ở một dạng nào đó trong tất cả các tế bào của cơ thể, do đó không có tác hại trên thai. Dù sao, chỉ nên dùng khi có thai nếu thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Không biết adenosin có phân bố vào sữa mẹ hay không. Tuy nhiên, có thể dùng thuốc trong thời kì cho con bú vì adenosin chỉ được dùng tiêm tĩnh mạch trong tình huống cấp tính và nứa đờm trong huyết thanh rất ngắn.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi tiêm adenosin, trước khi về hẳn nhịp xoang bình thường ổn định, loạn nhịp tim cũng có thể xảy ra nhưng nhất thời, như ngoại tâm thu thất, nhịp chậm xoang, блóс nhĩ thất, rung nhĩ và nhịp nhanh trên thất trở lại, thậm chí có cả ngừng tim ngắn.

Các tác dụng không mong muốn thường có tính nhất thời (dưới 1 phút), vì nứa đờm của adenosin rất ngắn (dưới 10 giây).

Tần suất xuất hiện tác dụng không mong muốn của thuốc rất khác nhau liên quan đến cách dùng adenosin. Tần suất gấp tác dụng không mong muốn cao hơn khi dùng adenosin truyền tĩnh mạch liên tục.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tím mạch: Nóng bừng mặt (18 - 44%), hạ huyết áp (<1 - 2%), блóс nhĩ thất (6%).

Hô hấp: Khó thở (12 - 28%), cảm giác ngực bị ép (7 - 40%).

Tiêu hóa: Buồn nôn (3%).

Thần kinh trung ương: Nhức đầu (2 - 18%), hơi choáng váng (2 - 12%), hoa mắt chóng mặt (1 - 2%), tê cổng (1 - 2%).

Thần kinh cơ và xương: Khó chịu ở cổ, họng, hàm (<1 - 15%), khó chịu ở chi trên (đến 4%), dị cảm (đến 2%).

Ít gặp, ADR < 1/100

Các tác dụng không mong muốn quan trọng hoặc đe dọa tính mạng bao gồm: Suy tâm thu (kéo dài), rung nhĩ, chậm nhịp, co thắt phế quản, nhìn mờ, cảm giác rát bỏng, tăng huyết áp (tạm thời), phản ứng tại chỗ tiêm, tăng áp lực nội soi, có vị kim loại, ngừng thở, động kinh, xoắn đinh, rung tâm thất, chậm nhịp thất.

Liều lượng và cách dùng

Dùng adenosin phải có bác sĩ theo dõi và có sẵn phương tiện hồi sức tim và hô hấp.

Điều trị loạn nhịp nhanh kịch phát trên thất:

Tiêm nhanh thẳng vào tĩnh mạch trong 1 - 2 giây hoặc vào dây truyền tĩnh mạch tại vị trí gần với bệnh nhân nhất có thể, sau đó truyền nhanh nước muối sinh lý (20 ml đối với người lớn, 5 ml hoặc hơn đối với trẻ em).

Trẻ em < 50 kg: Liều khởi đầu là 0,05 - 0,1 mg/kg tiêm tĩnh mạch, nếu không chuyển biến sau 1 - 2 phút, lại tăng liều tiếp 0,05 - 0,1 mg/kg đến khi nhịp nút xoang được thiết lập hoặc liều đơn tối đa 0,3 mg/kg (liều đơn không quá 12 mg).

Trẻ em ≥ 50 kg: Liều khởi đầu 6 mg. Nếu không có kết quả trong 1 - 2 phút, có thể dùng liều 12 mg và lặp lại 1 lần, nếu cần. Liều đơn tối đa 12 mg.

Cấp cứu tim mạch hiện nay trong nhi khoa: Liều khởi đầu 0,1 mg/kg (liều đơn tối đa 6 mg) tiêm nhanh tĩnh mạch để điều trị loạn nhịp nhanh trên thất. Nếu cần, 1 liều thứ hai 0,2 mg/kg (liều đơn tối đa 12 mg).

Người lớn: Liều khởi đầu là 6 mg tiêm nhanh tĩnh mạch trong 1 - 3 giây cả liều (3 mg nếu tiêm vào tĩnh mạch trung tâm). Nếu không có hiệu quả trong vòng 1 - 2 phút, lại tiêm tĩnh mạch nhanh 12 mg và lặp lại 1 lần nếu cần. Liều dùng một lần cao hơn 12 mg không được khuyến cáo.

Khi cần phải dùng đồng thời với dipyridamol, giảm liều adenosin xuống một phần tư so với liều dùng thông thường.

Bệnh nhân ghép tim thường rất nhạy cảm với tác dụng của adenosin, nên đưa liều khởi đầu là 3 mg trong 2 giây, nếu cần, đưa tiếp 6 mg sau 1 - 2 phút và từ đó có thể dùng 12 mg sau 1 - 2 phút.

Để chẩn đoán phân biệt nhịp nhanh trên thất: Dùng chế độ liều tương tự như trên. Bắt đầu với liều 3 mg, tiếp theo dùng liều 6 mg và sau đó dùng liều 12 mg sau mỗi 1 - 2 phút nếu cần.

Trong kỹ thuật xạ hình cơ tim: Truyền tĩnh mạch liên tục với liều 140 microgam/kg/phút trong 6 phút, tổng liều là 0,84 mg/kg. Được chất phóng xạ (thali clorid TI 201) sẽ được tiêm vào thời điểm giữa quá trình truyền adenosin, ví dụ, sau khi bắt đầu truyền 3 phút.

Công thức tính tốc độ truyền tĩnh mạch adenosin dựa vào trọng lượng cơ thể:

Tốc độ truyền dịch (ml/phút) = 0,140 (mg/kg/phút) × trọng lượng cơ thể (kg)

Nồng độ adenosin (3 mg/ml).

Ví dụ:

Trọng lượng cơ thể (kg)	Tốc độ dịch truyền (ml/phút)
45 kg	2,1 ml/phút
50 kg	2,3 ml/phút
55 kg	2,6 ml/phút
60 kg	2,8 ml/phút
65 kg	3,0 ml/phút

70 kg	3,3 ml/phút
75 kg	3,5 ml/phút
80 kg	3,8 ml/phút
85 kg	4,0 ml/phút
90 kg	4,2 ml/phút

Tương tác thuốc

Thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc cũng có tác động làm chậm dẫn truyền nhĩ thất như digoxin hay verapamil vì có thể gây suy tâm thu hoặc rung thất, tuy hiếm gặp. Các thuốc khác cũng có tác động trên tim như chẹn beta-adrenergic, chẹn kênh calci, ức chế men chuyển dạng angiotensin, quinidin nên được lưu ý khi dùng đồng thời với adenosin vì có tác dụng hiệp đồng trên nút xoang và nút nhĩ thất.

Đã có báo cáo carbamazepin làm tăng độ блок tim gây ra bởi thuốc khác.

Dipyridamol phong bế adenosin vào tế bào, nên làm tăng tác dụng của adenosin. Nếu cần phối hợp phải giảm liều adenosin.

Nicotin có thể tăng tác dụng tuần hoàn của adenosin.

Các methylxanthin như theophyllin và cafein là những chất ức chế mạnh adenosin. Khi cần phối hợp, phải tăng liều adenosin. Tránh dùng thức ăn hay đồ uống có chứa cafein 12 đến 24 giờ trước khi dùng adenosin trong kỹ thuật xạ hình cơ tim.

Độ ổn định và bảo quản

Để thuốc nơi mát 15 - 30 °C. Tránh ánh sáng. Không để đông lạnh. Cần kiểm tra thuốc bằng mắt xem có vẫn đục hoặc biến màu trước khi dùng.

Quá liều và xử trí

Vì nửa đời của adenosin trong máu rất ngắn, nên tai biến nếu có do quá liều cũng hạn chế. Nếu tai biến kéo dài, nên dùng methylxanthin như cafein hoặc theophyllin là những chất đối kháng cạnh tranh với adenosin.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

A.T.P; Adecard; Ampecyclal; Atepade; ATP; ATPDNA; Denosin; DHNPATP Tab.; Etexatri; Vincosine.

ADIPIODON

Tên chung quốc tế: Adipodone.

Mã ATC: V08AC04.

Loại thuốc: Thuốc cản quang có iod hướng gan mật, tan trong nước.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thường dùng dạng meglumin adipiodon.

Dung dịch tiêm tĩnh mạch: 52%, lọ 20 ml.

Dung dịch truyền tĩnh mạch: 10,3%, lọ 100 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Adipiodon là thuốc cản quang loại dime dạng ion chứa iod hữu cơ, mỗi phân tử có 6 nguyên tử iod với tỷ lệ iod chiếm 66,8%. Trong y dược thường dùng loại adipiodon meglumin có hàm lượng iod 49,8%.

Adipiodon được dùng để chụp X quang kiểm tra túi mật và đường

dẫn mật. Thuốc làm tăng hấp thụ tia X khi chiếu qua cơ thể, do đó hiện rõ cấu trúc của túi mật và đường dẫn mật. Mức độ cản quang tỷ lệ thuận với nồng độ iod.

Dược động học

Sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc phân bố nhanh vào dịch ngoài tế bào. Thuốc liên kết với protein huyết tương theo tỷ lệ rất cao. Sau khi tiêm 10 - 15 phút, thuốc xuất hiện trong đường mật, rồi đạt mức cản quang tối đa sau 20 tới 30 phút. Thuốc ngấm vào túi mật sau khoảng 1 giờ và đạt đỉnh về cản quang sau 2 giờ.

Thuốc được thải trừ dạng không biến đổi qua phân 80 - 95%. Một lượng nhỏ được thải qua nước tiểu. Nửa đời thải trừ cuối cùng khoảng 2 giờ.

Chỉ định

Adipiodon được dùng làm thuốc cản quang để chiếu chụp X quang túi mật và đường dẫn mật.

Chống chỉ định

Người mẫn cảm với các chế phẩm có iod và các thành phần có trong thuốc.

Thận trọng

Cần thận khi dùng cho người bệnh bị suy gan, suy thận (nhất là người bị mất cân bằng nước và điện giải).

Những người có nguy cơ: Tăng huyết áp, bệnh về tim, cường tuyến giáp, người già yếu hay trẻ em, hen phế quản và có tiền sử dị ứng. Xem thêm trong chuyên luận iobitridol.

Thời kỳ mang thai

Nhu mọi thủ thuật X quang khác, cần rất thận trọng khi dùng nhất là sau tháng thứ 3.

Thời kỳ cho con bú

Mẹ không nên cho con bú trong ít nhất 24 giờ sau khi dùng adipiodon.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các thuốc cản quang có iod có thể gây ra một số tác dụng không mong muốn như: Buồn nôn, miệng có vị kim loại, nôn, chóng mặt, nhức đầu. Có thể xảy ra những phản ứng nặng hơn như: Thay đổi về tim - mạch, thần kinh, phổi, nhiễm độc thần kinh. Đã có trường hợp thuốc làm tăng enzym AST và gây độc với gan.

Tác dụng không mong muốn trên thận hay gặp và đáng lưu ý nhất, thường xảy ra muộn và tự mất đi trong 10 ngày. Hiếm thấy và cần điều trị tích cực nếu bị tắc ống thận, nghẽn động mạch thận. Những tai biến này dễ xảy ra hon ở người bị đái tháo đường.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Thường chữa triệu chứng. Cần có phương tiện hồi sức cấp cứu thích hợp tại nơi làm thủ thuật X quang. Để phòng ngừa phản ứng quá mẫn, có thể dùng thuốc kháng histamin hoặc corticoid, nhưng không được trộn chung với adipiodon. Tuy nhiên, biện pháp này cũng không có tác dụng chắc chắn.

Bù nước đầy đủ. Thảm phân máu ít có tác dụng vì thuốc liên kết mạnh với protein huyết tương.

Liều lượng và cách dùng

Theo hướng dẫn của hãng sản xuất cho từng loại chế phẩm. Thường tiêm tĩnh mạch chậm 20 ml trong 10 phút dung dịch 52% (chứa tương đương 260 mg I/ml) hoặc truyền tĩnh mạch chậm trong 30 - 45 phút 100 ml dung dịch 10,3% (chứa tương đương 51 mg I/ml).

Liều trẻ em: Chụp đường mật và túi mật:

Tiêm tĩnh mạch: 0,3 - 0,6 ml/kg dung dịch chứa tương đương

260 mg iod/ml (dung dịch 52%) tiêm chậm (trong 10 phút), không được vượt quá 20 ml.

Tương tác thuốc

Thuốc chẹn beta không được dùng đồng thời với thuốc cản quang iod. Nếu cần làm thủ thuật X quang thì phải ngừng thuốc chẹn beta 24 giờ trước và phải có sẵn phương tiện cấp cứu thích hợp. Thuốc lợi tiểu làm mất nước nên dễ bị suy thận cấp nếu không cho bù nước đủ.

Metformin có nguy cơ gây toan huyết nên phải ngừng 2 ngày trước và sau thủ thuật X quang.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ khoảng 25 °C.

Tương ky

Adipiodon tương ky với một số thuốc kháng histamin và nhiều thuốc khác. Vì vậy, không được trộn chung thuốc khác với adipiodon trong một bơm tiêm hoặc bộ tiêm truyền.

Thông tin quy chế

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

ALBENDAZOL

Tên chung quốc tế: Albendazole.

Mã ATC: P02CA03.

Loại thuốc: Thuốc trị giun sán.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 200 mg, 400 mg.

Lọ 10 ml hỗn dịch 20 mg/ml (2%) và 40 mg/ml (4%).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Albendazol là một dẫn chất benzimidazol carbamat, có cấu trúc liên quan với thiabendazol và mebendazol. Thuốc được dùng để điều trị bệnh áu trùng sán lợn do *Cysticercus cellulosae* ở nhu mô thần kinh và bệnh nang sán do áu trùng sán chó *Echinococcus granulosus* gây ra. Các thuốc chống giun sán khác (thường là praziquantel hoặc nitazoxanid) được dùng để điều trị các sán dây trưởng thành.

Albendazol cũng có phô tác dụng rộng trên các giun đường ruột như giun đũa (*Ascaris lumbricoides*), giun móc (*Ancylostoma duodenal* và *Necator americanus*), giun tóc (*Trichuris trichiura*), giun lươn (*Strongyloides stercoralis*), giun kim (*Enterobius vermicularis*), giun Capillaria (*Capillaria philippinensis*) và giun xoắn (*Trichinella spiralis*). Albendazol cũng có tác dụng đối với thẻ áu trùng di trú ở da.

Albendazol cũng có tác dụng điều trị bệnh sán lá gan (*Clonorchis sinensis*).

Albendazol còn có hiệu quả trong điều trị các bệnh do *Giardia* gây ra, có thể dùng một mình hoặc kết hợp với metronidazol để điều trị nhiễm *Giardia duodenalis* (còn gọi là *G. lamblia* hay *G. intestinalis*). Albendazol có hiệu quả tương tự metronidazol trong điều trị nhiễm *Giardia* ở trẻ em mà lại ít tác dụng không mong muốn hơn.

Cơ chế tác dụng của albendazol chưa được biết đầy đủ. Thuốc có ái lực mạnh, đặc hiệu gắn vào beta-tubulin (một loại protein tự do) trong tế bào của ký sinh trùng, qua đó ức chế sự trùng hợp thành các vi tiêu quản của bào tử là những bào quan cần thiết cho hoạt động bình thường của tế bào ký sinh trùng, đồng thời ức chế sự hấp thu glucose của ký sinh trùng ở các giai đoạn áu trùng và trưởng thành, dẫn đến cạn kiệt glycogen, làm ký sinh trùng bất động và

chết. Albendazol có tác dụng diệt áu trùng của giun móc *Necator americanus* và diệt trứng giun đũa, giun móc, giun tóc.

Dược động học

Albendazol được hấp thu rất kém qua đường tiêu hóa, nhưng sự hấp thu sẽ tăng lên đáng kể khi dùng cùng thức ăn có chất béo. Thuốc được phân bố rộng khắp trong các dịch của cơ thể, vào dịch não tủy, nang sán, gan, huyết thanh, nước tiểu. Liên kết với protein huyết tương cao (70%). Chuyển hóa nhanh và mạnh qua gan bước một để tạo thành chất chuyển hóa có hoạt tính là albendazol sulfoxid, là chất có nồng độ đủ để phát hiện trong huyết tương. Albendazol cũng được chuyển hóa thành 6-hydroxy sulfoxid và sulfon, nhưng nồng độ không đủ để phát hiện trong huyết tương. Sau khi uống một liều duy nhất 400 mg albendazol, nồng độ đỉnh của chất chuyển hóa có hoạt tính là albendazol sulfoxid đạt được trong huyết tương khoảng 0,46 - 1,58 microgam/ml sau 2 đến 5 giờ, nửa đời thải trừ là 8 - 12 giờ. Tương tự, nếu uống một liều là 15 mg/kg thì nồng độ đỉnh của albendazol sulfoxid trong huyết tương khoảng 0,45 - 2,96 microgam/ml sau 4 giờ, nửa đời thải trừ là 10 - 15 giờ.

Khoảng 1% được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng albendazol sulfoxid trong vòng 24 giờ, các chất chuyển hóa khác cũng được thải trừ qua thận. Một lượng không đáng kể chất chuyển hóa sulfoxid được thải trừ qua mật.

Chỉ định

Bệnh áu trùng sán lợn (*Taenia solium*) ở hệ thần kinh (trong hoặc ngoài nhu mô thần kinh).

Bệnh nang sán chó (*Echinococcus granulosus*) ở gan, phổi và màng bụng trước khi phẫu thuật hoặc khi không thể phẫu thuật được.

Nhiễm một hoặc nhiều loại ký sinh trùng đường ruột như giun đũa (*Ascaris lumbricoides*), giun móc (*Ancylostoma duodenal* và *Necator americanus*), giun tóc (*Trichuris trichiura*), giun lươn (*Strongyloides stercoralis*), giun kim (*Enterobius vermicularis*) và giun chi (*Mansonella perstans*, *Wuchereria bancrofti*, *Loa loa*).

Áu trùng di trú ở da hoặc di trú nội tạng do *Toxocara canis* hoặc *T. cati*.

Bệnh do *Giardia* gây ra.

Bệnh sán lá gan (*Clonorchis sinensis*).

Chống chỉ định

Có tiền sử quá mẫn cảm với các hợp chất loại benzimidazol hoặc các thành phần nào đó của thuốc. Người mang thai.

Thận trọng

Trước khi điều trị bệnh áu trùng sán lợn ở mô thần kinh, người bệnh cần phải được khám cẩn thận về mắt để loại trừ tổn thương võng mạc. Cần hết sức thận trọng khi dùng bất cứ một thuốc diệt áu trùng sán lợn nào (albendazol), ngay cả khi đã dùng corticosteroid cũng có thể gây tổn thương không hồi phục khi điều trị các nang ở mắt hoặc tuy sống. Do đó, cần phải khám mắt để loại trừ nang ở võng mạc trước khi điều trị bệnh áu trùng sán lợn thần kinh. Albendazol chuyển hóa mạnh ở gan nên khi xơ gan, tốc độ thanh thải thuốc qua gan sẽ giảm, qua đó sẽ làm tăng tích lũy thuốc và tăng tác dụng không mong muốn của albendazol. Vì thế, cần thận trọng khi dùng albendazol cho những người có rối loạn chức năng gan. Cần thận trọng theo dõi chức năng gan và đếm huyết cầu 2 lần trong mỗi chu trình điều trị, khi điều trị liều cao và lâu dài trong bệnh áu trùng sán lợn hoặc bệnh nang sán chó *Echinococcus*. Phải loại trừ mang thai 1 tháng trước khi bắt đầu điều trị liều cao và dài ngày (bằng phương pháp tránh thai không dùng thuốc nội tiết trong và sau khi dùng thuốc 1 tháng).

Thời kỳ mang thai

Mặc dù chưa được nghiên cứu trên người song albendazol không được khuyến cáo cho phụ nữ mang thai do những thử nghiệm trên động vật thấy khả năng gây quái thai của albendazol.

Với những phụ nữ đang trong độ tuổi sinh đẻ, nên dùng albendazol trong vòng 7 ngày đầu của chu kỳ kinh nguyệt. Khi điều trị bằng albendazol, cần phải dùng các biện pháp tránh thai cần thiết trong và sau khi ngừng thuốc 1 tháng.

Thời kỳ cho con bú

Còn chưa biết thuốc tiệt vào sữa ở mức nào. Do đó cần hết sức thận trọng khi dùng albendazol cho phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi điều trị thời gian ngắn (không quá 3 ngày) có thể thấy vài trường hợp bị khó chịu ở đường tiêu hóa (đau vùng thượng vị, ỉa chảy) và nhức đầu. Trong điều trị bệnh nang sán chó *Echinococcus* hoặc bệnh áu trùng sán lợn có tổn thương não (neurocysticercosis) là những trường hợp phải dùng liều cao và dài ngày, tác dụng có hại thường gặp nhiều hơn và nặng hơn.

Thông thường các tác dụng không mong muốn không nặng và hồi phục được mà không cần điều trị. Chỉ phải ngừng điều trị khi bị giảm bạch cầu (0,7%) hoặc có sự bất thường về gan (3,8% trong bệnh nang sán).

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Sốt.

Thần kinh trung ương: Nhức đầu, chóng mặt, tăng áp suất trong não.

Gan: Chức năng gan bất thường.

Dạ dày - ruột: Đau bụng, buồn nôn, nôn.

Da: Rụng tóc (phục hồi được).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Phản ứng dị ứng.

Máu: Giảm bạch cầu.

Da: Ban da, mày đay.

Thận: Suy thận cấp.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Giảm bạch cầu hạt, giảm huyết cầu nói chung, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Albendazol có thể gây giảm bạch cầu (dưới 1%) và phục hồi lại được. Hiếm gặp các phản ứng nặng hơn, kể cả giảm bạch cầu hạt, mất bạch cầu hạt, hoặc giảm các loại huyết cầu. Phải xét nghiệm công thức máu khi bắt đầu chu kỳ điều trị 28 ngày và 2 tuần một lần trong khi điều trị. Vẫn tiếp tục điều trị được bằng albendazol nếu lượng bạch cầu giảm ít và không giảm nặng thêm.

Albendazol có thể làm tăng enzym gan từ nhẹ đến mức vừa phải ở 16% người bệnh, nhưng lại trở về bình thường khi ngừng điều trị. Kiểm tra chức năng gan (các transaminase) phải được tiến hành trước khi bắt đầu mỗi chu kỳ điều trị và ít nhất 2 tuần một lần trong khi điều trị. Nếu enzym gan tăng nhiều, nên ngừng dùng albendazol. Sau đó lại có thể điều trị bằng albendazol khi enzym gan trở về mức trước điều trị, nhưng cần xét nghiệm nhiều lần hơn khi tái điều trị.

Người bệnh được điều trị bệnh áu trùng sán lợn có tổn thương não, nên dùng thêm corticosteroid và thuốc chống co giật. Uống hoặc tiêm tĩnh mạch corticosteroid sẽ ngăn cản được những cơn tăng áp suất nội sọ trong tuần đầu tiên khi điều trị bệnh áu trùng sán này. Bệnh áu trùng sán lợn có tổn thương não (neurocysticercosis), có thể có ảnh hưởng đến võng mạc tuy rất hiếm. Vì vậy, trước khi điều trị, nên xét nghiệm những tổn thương võng mạc của người

bệnh. Ngay cả khi dùng cùng với corticosteroid, bất cứ thuốc nào diệt áu trùng sán lợn dùng để điều trị nang áu trùng ở mắt hoặc tuy sống cũng có thể gây ra tác hại không hồi phục nên trước khi điều trị, phải khám mắt để loại trừ nang trong mắt.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Viên có thể nhai, nuốt hoặc nghiên và trộn với thức ăn. Không cần phải nhai đói hoặc tây.

Liều lượng:

Bệnh áu trùng sán lợn *Cysticercus cellulosae* ở mô thần kinh:

Người lớn và trẻ em trên 6 tuổi, cân nặng ≥ 60 kg: 400 mg/lần, 2 lần/ngày uống cùng với thức ăn trong 8 - 30 ngày.

Đối với những người cân nặng dưới 60 kg: 15 mg/kg/ngày (không quá 800 mg/ngày), chia 2 lần, uống cùng thức ăn, trong 8 - 30 ngày. Có thể nhắc lại nếu cần thiết.

Chưa có liều cho trẻ dưới 6 tuổi.

Bệnh nang sán chó *Echinococcus*: (điều trị xen kẽ với phẫu thuật): Liều dùng như trên, nhưng một đợt điều trị kéo dài 28 ngày, nhắc lại sau 14 ngày nghỉ thuốc. Cứ thế điều trị 3 đợt liên tiếp.

Giun đũa, giun móc hoặc giun tóc, giun kim:

Người lớn và trẻ em trên 2 tuổi: 400 mg uống 1 liều duy nhất trong 1 ngày. Có thể nhắc lại sau 3 tuần.

Trẻ em cho tới 2 tuổi: 200 mg 1 liều duy nhất uống trong 1 ngày. Có thể nhắc lại sau 3 tuần.

Giun lươn (*Strongyloides*)

Người lớn và trẻ em trên 2 tuổi: 400 mg/lần/ngày, uống trong 3 ngày. Có thể nhắc lại sau 3 tuần.

Trẻ em cho tới 2 tuổi: 200 mg/lần/ngày, uống trong 3 ngày. Có thể nhắc lại sau 3 tuần.

Giun Capillaria:

Người lớn và trẻ em: 200 mg/lần, 2 lần/ngày trong 10 ngày.

Áu trùng di trú ở da:

Người lớn: 400 mg/lần/ngày, uống trong 3 ngày. Có thể tăng lên 5 - 7 ngày mà không thêm tác dụng không mong muốn.

Trẻ em: 5 mg/kg/ngày, uống trong 3 ngày.

Bệnh do *Giardia*: 400 mg/lần/ngày, uống trong 5 ngày.

Bệnh sán lá gan do *Clonorchis sinensis*: Trẻ em và người lớn: 10 mg/kg/ngày, uống trong 7 ngày.

Bệnh giun chi bạch huyết *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, nhiễm giun chi tiềm ẩn (bệnh phổi nhiệt đới tăng bạch cầu ura eosin): diethylcarbamazin là thuốc được lựa chọn để diệt giun chi áu trùng lẩn trưởng thành. Ở các vùng có bệnh giun chi lưu hành, hàng năm cho 1 liều đơn albendazol 400 mg với diethylcarbamazin 6 mg/kg hoặc ivermectin (200 microgam/kg) có tác dụng ngăn chặn bệnh lây truyền. Điều trị như vậy tiếp tục ít nhất trong 5 năm.

Nhiễm *Toxocara* (äu trùng di trú nội tạng): Người lớn hoặc trẻ em dùng liều như nhau 400 mg/lần, 2 lần/ngày trong 5 ngày.

Tương tác thuốc

Dexamethason: Nồng độ của chất có hoạt tính albendazol sulfoxid trong huyết tương tăng hơn khoảng 50% khi dùng phối hợp thêm dexamethason.

Praziquantel: Praziquantel (40 mg/kg) làm tăng nồng độ trung bình trong huyết tương và diện tích dưới đường cong của albendazol sulfoxid khoảng 50% so với dùng albendazol đơn độc (400 mg).

Cimetidin: Nồng độ albendazol sulfoxid trong mật và trong dịch nang sán tăng lên khoảng 2 lần ở người bị bệnh nang sán khi dùng phối hợp với cimetidin (10 mg/kg/ngày) so với dùng albendazol đơn độc (20 mg/kg/ngày).

Theophyllin: Dược động học của theophyllin không thay đổi sau khi uống 1 liều albendazol 400 mg.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 20 - 30 °C. Tránh ánh sáng trực tiếp.

Quá liều và xử trí

Khi bị quá liều cần điều trị triệu chứng (rửa dạ dày, dùng than hoạt tính) và các biện pháp cấp cứu hồi sức chung.

Thông tin qui chế

Albendazol 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

Albefar; Alben; Albenca 200; Albenzee; Albet 400; Albex- 400; Alobixe; Alzed; Askaben 200; Askaben 400; Azole; BABIchoco; Bueno; Cbizentrax Tab; Daehwa Albendazole; Didalbendazole; Ebnax 400; Etomol; Euroalba; Farica 400; Fucaris; Hatalbena; Helmzole Chewalbe; Hyaron 400; Korus Albendazole Tab; Larzole 400; Londu 100; Mekozetel; Miten-400; Pentinox; SaVi Albendazol 200; Sosworm; SP-Zentab; Unaben; Verben; Vermexin; Vidoca; Vinfuca; Zenbental 400; Zumtil.

ALBUMIN

Tên chung quốc tế: Albumin.

Mã ATC: B05AA01.

Loại thuốc: Thuốc tăng thể tích máu, thuốc chống tăng bilirubin huyết.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch albumin được điều chế từ huyết tương: Dung dịch đậm đặc 20% (lọ 50, 100 ml); 25% (lọ 20, 50 và 100 ml).

Dung dịch đẳng trương 4,5% (lọ 50, 100, 250 và 400 ml); 5% (lọ 100, 250 và 500 ml).

Hàm lượng Na^+ không vượt quá 160 mmol/lít. Dung dịch được tiệt khuẩn bằng lọc.

Albumin lấy từ máu của người tình nguyện khỏe mạnh chứa 4, 5, 20 hay 25% albumin huyết thanh. Hàm lượng Na^+ có từ 130 - 160 mmol/lít. Chế phẩm không chứa các yếu tố đông máu hay kháng thể nhóm máu.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dung dịch albumin điều chế từ máu toàn phần chứa các protein hòa tan và các chất điện giải nhưng không có các yếu tố đông máu, kháng thể nhóm máu hoặc các cholinesterase huyết tương, nên có thể truyền mà không cần chú ý đến nhóm máu của người nhận.

Albumin là protein quan trọng nhất của huyết thanh tham gia vào 2 chức năng chính là: Duy trì áp lực thẩm thấu keo trong huyết tương; liên kết và vận chuyển một số chất nội sinh hoặc ngoại sinh như bilirubin, hormon steroid, và thuốc có trong máu.

Tác dụng điều trị của albumin có liên quan đến tác dụng trên áp lực thẩm thấu keo của huyết tương; nó có thể đảm nhiệm tới 60 - 80% áp lực thẩm thấu keo đó, trong trường hợp nồng độ albumin huyết thanh bình thường (40 - 50 g/lít). Truyền 1 g albumin vào máu có thể làm tăng thể tích huyết tương tuần hoàn lên khoảng 18 ml. Lượng dịch thêm này làm giảm hematocrit và độ nhớt của máu. Các chế phẩm albumin không chứa các yếu tố đông máu và không gây ảnh hưởng đến cơ chế đông máu bình thường hay làm tăng hiện tượng đông vón máu.

Albumin được phân bố trong dịch ngoài tế bào, trên 60% nằm ở khoang ngoài lòng mạch.

Thời gian tác dụng: Chỉ 15 phút sau khi tiêm albumin 25% đã làm tăng thể tích máu cho người bệnh được tiếp nước đầy đủ. Thời gian tác dụng của albumin phụ thuộc vào thể tích máu ban đầu của người bệnh. Nếu lượng máu giảm thì thời gian làm tăng thể tích máu sẽ kéo dài trong nhiều giờ, nếu lượng máu bình thường thì thời gian tác dụng sẽ ngắn hơn.

Thời gian thải trừ khoảng 15 - 20 ngày.

Chỉ định

Giảm thể tích huyết tương cấp hoặc bán cấp do bong, viêm tụy, chấn thương, phẫu thuật.

Giảm albumin huyết nặng kèm theo giảm thể tích huyết tương và phù toàn thân trong điều kiện phải hạn chế đưa nước và điện giải và không được tăng thể tích huyết tương.

Điều trị bổ trợ cho tăng bilirubin - máu trong bệnh tan huyết sơ sinh.

Điều trị bổ trợ trong hội chứng suy thở người lớn (ARDS).

Để làm loãng máu trong nối tắt tuần hoàn tim - phổi.

Dùng dung dịch albumin để điều trị mất máu hoặc huyết tương cấp có thể gây lâng phí, các dung dịch thay thế huyết tương thích hợp hơn.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với albumin người. Thiếu máu nặng. Suy tim. Tăng thể tích máu, phì phổi.

Thận trọng

Cần thận trọng khi dùng albumin 25% cho trẻ đẻ thiếu tháng vì có nguy cơ gây xuất huyết trong não thất.

Không khuyến cáo dùng albumin người làm nguồn bổ sung protein calo cho người bệnh cần hỗ trợ dinh dưỡng.

Khi dùng các chế phẩm albumin 25% có độ thẩm thấu cao, có thể gây tăng thể tích máu, nếu không được pha loãng một cách thích hợp.

Khi dùng một lượng lớn các dung dịch albumin đối với người bệnh có lưu lượng tim thấp, vì tăng thể tích huyết tương nhanh sẽ gây rối loạn tuần hoàn (quá tải, loãng máu) hoặc phì phổi.

Phải theo dõi cẩn thận người bệnh bị thương hoặc sau mổ có dùng chế phẩm albumin vì huyết áp có thể tăng, gây chảy máu ở những nơi chưa được phát hiện từ trước.

Trường hợp bị mất nước, người bệnh cần được đồng thời truyền thêm dịch và chất điện giải.

Cần chú ý trong trường hợp phải ăn hạn chế muối vì các chế phẩm albumin có chứa hàm lượng Na^+ từ 130 - 160 mmol/lít.

Dùng một lượng lớn albumin cho người bệnh bị rối loạn chức năng thận sẽ dẫn đến mất cân bằng điện giải gây nhiễm kiềm chuyển hóa. Ngoài ra khi dùng lượng lớn albumin, có thể phải bổ sung hồng cầu để đề phòng thiếu máu.

Không được dùng khi dung dịch đã đục hay có tua.

Thời kỳ mang thai

Albumin an toàn cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa thấy có nguy cơ gây hại do truyền albumin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ít xảy ra những phản ứng phụ khi dùng albumin như: Dị ứng, nổi mày đay, phản vệ, buồn nôn và nôn.

Một số phản ứng phản vệ có thể do các phân tử bị đông vón trong các chế phẩm protein hoặc sự có mặt của các kháng thể kháng protein di truyền của albumin người.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trường hợp xuất hiện phản ứng phản vệ, phải ngừng truyền albumin và xử lý bằng các biện pháp thích hợp (dùng kháng histamin hay điều trị hỗ trợ đặc hiệu).

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng albumin phụ thuộc vào tình trạng lâm sàng và đáp ứng của người bệnh và được xác định bằng cách theo dõi huyết áp động mạch, huyết áp tĩnh mạch trung tâm trong khi dùng để tránh tăng quá mức thể tích máu.

Tốc độ truyền albumin là 1 - 2 ml/phút (dung dịch 5%) hoặc 1 ml/phút (dung dịch 25%), có thể tăng tốc độ truyền trong điều trị sốc. Không nên truyền quá 250 g/48 giờ. Nếu cần dùng quá liều này, phải thay thế bằng huyết tương.

Sốc do giảm thể tích máu cấp: Liều ban đầu cho người lớn là 25 g albumin (500 ml dung dịch 5% hoặc 100 ml dung dịch 25%) và cho trẻ em khoảng 1 g/kg. Nếu cần thiết, nhắc lại một liều sau 15 - 30 phút. Khi có xuất huyết, có thể phải truyền máu toàn phần.

Giảm protein huyết: Liều tối đa trong 1 ngày là 2 g/kg thể trọng.

Bị bóng: Liều dùng và thời gian tùy thuộc vào diện tích bóng, liều dùng cần đủ để hồi phục thể tích huyết tương và giảm hiện tượng cô đặc máu: Truyền 500 ml dung dịch 5% hay 100 ml dung dịch 25% cùng với các dung dịch điện giải. Để điều trị bóng không khẩn cấp ở trẻ em, dùng từ 6,25 - 12,5 g.

Tăng bilirubin huyết ở trẻ sơ sinh: Dùng 1 g/kg thể trọng trước khi truyền thay máu (albumin với liều 1,5 - 2,5 g/100 ml máu cũng có thể được thêm vào dịch thay máu được truyền).

Tương tác thuốc

Yếu tố hoạt hóa đông máu (prekallikrein) có trong một số lô chế phẩm có thể kích thích biến đổi kininogen trong máu người thành kinin gây hạ huyết áp.

Dung dịch albumin nhiễm nhôm có thể gây độc cho những người suy thận đã được truyền lượng lớn albumin, dẫn đến loạn dưỡng xương và bệnh lý về não.

Độ ổn định và bảo quản

Các chế phẩm albumin người chưa mở có thể bảo quản được tối 3 năm ở nhiệt độ không quá 37 °C và tối 5 năm ở 2 - 8 °C. Tránh để đông lạnh vì lọ có thể nứt gây nhiễm tạp. Khi đã mở chỉ dùng trong vòng 4 giờ và vứt bỏ phần còn lại.

Tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Khi truyền insulin, thường có vấn đề insulin hấp phụ vào thành bình thủy tinh và dây truyền. Nếu cho thêm albumin 5% vào dung dịch natri clorid có chứa insulin để truyền sẽ tránh được tình trạng này và đỡ mất insulin.

Có thể trộn lẫn albumin với các dung dịch natri clorid đắng trưng, Ringer, glucose đắng trưng, đường invertose 10%; nhưng không được trộn lẫn với các dung dịch thủy phân protein, hỗn hợp acid amin hay dung dịch chứa alcol.

Quá liều và xử trí

Khi dùng một lượng lớn albumin cần phải bổ sung hồng cầu hoặc thay thế bằng máu toàn phần để chống hiện tượng thiếu máu xảy ra sau khi dùng. Nếu có rối loạn tuần hoàn hay phổi phải ngừng truyền ngay và có biện pháp xử trí đặc hiệu.

Thông tin qui chế

Albumin 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

Albumin Inj.-GCC; Albuminar 25; Albutein; Human Albumin Biostest; Human Albumin Baxter; Human Albumin Behring; Human Albumin Grifols; Human Albumin Octapharma; Relab; SK Albumin; Vabiotech-Albumin; Zenalb 20.

ALCURONIUM CLORID

Tên chung quốc tế: Alcuronium chloride.

Mã ATC: M03AA01.

Loại thuốc: Phong bế thần kinh - cơ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch tiêm alcuronium clorid 5 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Alcuronium clorid là một chất bán tổng hợp benzylisoquinolinium thuộc nhóm thuốc phong bế thần kinh cơ cạnh tranh (còn gọi là nhóm thuốc giãn cơ không khử cực).

Tác dụng của alcuronium tương tự d-tubocurarin (một alkaloid tự nhiên), gây giãn cơ cạnh tranh (không khử cực), được dùng để đặt nội khí quản và làm giãn cơ trong khi gây mê để làm phẫu thuật. Thuốc phong bế thần kinh - cơ bằng cách cạnh tranh với acetylcholin ở các thụ thể tại bản vận động. Khi tiêm tĩnh mạch một liều thích hợp, cơ yếu chuyển sang liệt mềm hoàn toàn. Đầu tiên các cơ nhỏ, vận động nhanh như cơ mắt, hàm, và thanh quản giãn trước rồi đến các cơ ở các chi, thân, cơ liên sườn, và sau cùng là cơ hoành. Lúc đó hô hấp ngừng. Các cơ phục hồi lại thường theo thứ tự ngược lại, và như vậy cơ hoành thường là cơ đầu tiên trở lại hoạt động. Chức năng thần kinh - cơ trở lại bình thường nếu dùng chất kháng cholinesterase như neostigmin. Thuốc có thể gây giải phóng histamin ở một mức độ nào đó và phản ứng dạng quá mẫn đã xảy ra khi dùng alcuronium. Thuốc cũng có một số tác dụng làm liệt giây thần kinh đối giao cảm và có thể gây tim đập nhanh, giảm huyết áp. Với liều thường dùng, sự giãn cơ bắt đầu sau 2 phút và kéo dài 20 - 30 phút. Khi dùng đường tĩnh mạch, alcuronium phân bố rộng rãi khắp các mô. Thuốc không bị chuyển hóa và được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu (khoảng 80 - 85%), phần còn lại (15 - 20%) bài xuất vào mật rồi thải qua phân. Nửa đời thải trừ của alcuronium khoảng 3 giờ.

Chỉ định

Dùng trong gây mê để làm giãn cơ tạo điều kiện đặt nội khí quản và trong quá trình phẫu thuật. Dùng trong chăm sóc tăng cường để tạo điều kiện hỗ trợ hô hấp cho người bệnh không đáp ứng với thuốc an thần đơn độc (phải chắc chắn là người bệnh đã được an thần đầy đủ và tương đối bớt đau).

Chống chỉ định

Suy thận nặng.

Bệnh nhược cơ.

Thận trọng

Người bệnh bị suy hô hấp, hoặc mắc các bệnh về phổi hoặc suy yếu và mất nước. Phải hết sức thận trọng khi dùng thuốc phong bế thần kinh cơ cho những người bệnh này vì không thể lường trước đáp ứng với thuốc.

Người bệnh có tiền sử hen hoặc quá mẫn với các thuốc phong bế thần kinh - cơ khác.

Sự kháng thuốc có thể xảy ra ở người suy gan. Người bệnh suy thận, do thuốc chủ yếu thải qua nước tiểu.

Tác dụng của thuốc tăng lên khi có nhiễm acid hô hấp, kali huyết giảm, thân nhiệt cao và tác dụng giảm khi hạ thân nhiệt.

Thận trọng khi dùng alcuronium cho người bị rối loạn chuyển hoá porphyrin vì đã chứng tỏ được là thuốc đã tạo ra porphyrin ở động vật.

Thời kỳ mang thai

Người bệnh phẫu thuật mổ cắt tử cung đã dùng alcuronium với liều 15 - 30 mg, tiêm tĩnh mạch trước chuyển dạ 5 - 10 phút không thấy ảnh hưởng đến trẻ sơ sinh.

Như các thuốc khác, người mang thai chỉ nên dùng nếu thật cần.

Thời kỳ cho con bú

Chỉ dùng nếu thật cần.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Alcuronium giải phóng histamin và gây phản ứng dạng phản vệ, gây ban đỏ, hạ huyết áp, nhịp tim nhanh và co thắt phế quản.

Giảm nhu động và trương lực của dạ dày - ruột.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Sốt cao ác tính.

Ngừng thở kéo dài do liệt cơ liên sườn.

Giãn đồng tử nếu truyền thuốc lượng lớn. Trong vòng 6 - 24 giờ sau khi ngừng truyền, đồng tử trở lại bình thường. Điều này rất quan trọng vì rất dễ nhầm với hiện tượng chấn não ở người bệnh hôn mê nếu không thăm khám kỹ về thần kinh.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nhất thiết phải duy trì hô hấp cho người bệnh cho tới khi tự thở hồi phục hoàn toàn; ngoài ra, thường cho neostigmin tiêm tĩnh mạch cùng với atropin để thúc đẩy hồi phục nhanh. Phải giám sát chặt chẽ để chắc chắn cơ không trở lại. Khi giảm huyết áp nặng cần phải truyền dịch và phải thận trọng khi dùng thuốc nâng huyết áp. Đặt người bệnh ở tư thế để máu tĩnh mạch từ các cơ trở về tim dễ dàng. Có thể cho một thuốc kháng histamin trước khi cho thuốc phong bê thần kinh - cơ, như vậy có thể ngăn chặn các ADR do giải phóng histamin ở người bị hen hoặc dễ bị co thắt phế quản (xem thêm mục "Quá liều").

Liều lượng và cách dùng

Liều lượng phụ thuộc vào từng người bệnh, tùy theo đáp ứng và có thể thay đổi tùy theo thủ thuật, các thuốc đã dùng cho người bệnh và tình trạng người bệnh. Cần phải giám sát mức độ liệt của các cơ để giảm nguy cơ quá liều.

Ban đầu dùng liều 150 - 250 microgam/kg, tiêm tĩnh mạch. Liều bổ sung: 1/6 đến 1/4 liều ban đầu để đảm bảo tác dụng giãn cơ kéo dài thêm tương tự như lần đầu (khoảng 20 - 30 phút).

Trẻ em: 125 - 200 microgam/kg thể trọng.

Trẻ em và trẻ mới sinh cần giảm liều vì có sự tăng nhẹ cảm với thuốc.

Người bệnh bị 2 phẫu thuật trong vòng 24 giờ cần dùng liều thấp hơn.

Người bệnh bị bóng, liều tương ứng với độ rộng của vết bóng và thời gian sau tồn thương. Nếu bóng trên 40% diện tích cơ thể, liều cần tăng lên 5 lần so với người bình thường.

Người bệnh có phẫu thuật với tuần hoàn ngoài cơ thể, nồng độ thuốc ở huyết tương tăng đáng kể, xấp xỉ 4 lần bình thường, cần giảm liều trong các trường hợp này.

Với người bệnh suy thận: Phải giảm liều vì thuốc thải trừ chủ yếu qua thận. Tuy nhiên, đã dùng liều 160 microgam/kg thể trọng cho người ghép thận mà không thấy sự cố. Thời gian tác dụng trung bình của liều này kéo dài 37 phút. Cuối cùng có thể hồi phục chức năng thần kinh - cơ bằng atropin và neostigmin.

Tương tác thuốc

Dùng phối hợp với kháng sinh: Tác dụng của alcuronium được kéo dài bởi clindamycin, colistin, kanamycin, neomycin, polymyxin, streptomycin, tetracycline, tobramycin, framycetin, lincomycin, amikacin, gentamicin và những kháng sinh aminoglycosid khác.

Dùng phối hợp với thuốc mê: Ether, cyclopropan, halothane, ketamin, methoxyfluran, enfluran, isofluran, thiopental, etomidat kéo dài tác dụng của alcuronium.

Độ ổn định và bảo quản

Dung dịch 1% trong nước có pH từ 4,0 - 6,0. Bảo quản trong lọ kín, nơi thoáng mát.

Tương kỵ

Tương kỵ với các dung dịch kiềm, thí dụ các dung dịch barbiturat như natri thiopental. Không dùng chung borm tiêm hoặc chung kim tiêm với các thuốc trên.

Quá liều và xử trí

Ngừng thở kéo dài do liệt cơ liên sườn, cơ hoành gây trụy tim mạch, và những tác động do giải phóng histamin, nếu dùng quá liều.

Cần hỗ trợ hô hấp cho đến khi tự thở được, mặt khác, dùng neostigmin methylsulfat 2 - 3 mg hoặc edrophonium clorid 10 mg tiêm tĩnh mạch phối hợp với atropin sulfat 0,6 - 1,2 mg.

Nếu huyết áp giảm mạnh nên truyền dịch thay thế và dùng thận trọng thuốc gây tăng huyết áp.

Nên dùng thuốc kháng histamin trước khi phong bê thần kinh - cơ để ngăn chặn tác dụng phụ do histamin gây ra ở người bệnh hen hay dễ bị co thắt phế quản.

Thông tin qui chế

Alcuronium clorid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

ALDESLEUKIN (interleukin-2 tái tổ hợp)

Tên chung quốc tế: Aldesleukin.

Mã ATC: L03AC01.

Loại thuốc: Chất điều biến đáp ứng sinh học, thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm: Bột màu trắng, vô khuẩn, có chứa 18×10^6 đvqt/mg aldesleukin, đóng trong các lọ thủy tinh (5 ml).

Khi pha với 1,2 ml nước cát pha tiêm, mỗi ml dung dịch có chứa 18×10^6 đvqt (1 mg) aldesleukin, 50 mg manitol, 0,2 mg natri dodecylsulfat và đậm natri phosphat để có pH 7,5 (trong khoảng 7,2 - 7,8).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Interleukin-2 (IL-2) là một cytokine được sản xuất bởi các lympho bào T hoạt hóa. Nó gắn vào các thụ thể tế bào T để gây đáp ứng tăng sinh và biệt hóa thành các tế bào diệt, được hoạt hóa bởi lymphokin (LAK) trong máu và các lympho bào thâm nhiễm vào khối u (tế bào TIL) tại các u đặc hiệu. Aldesleukin (interleukin-2 tái tổ hợp; rIL-2) là các phân tử không glycosyl hóa, được tạo ra bằng các kỹ thuật tái tổ hợp DNA ở vi khuẩn *Escherichia coli*. Loại IL-2 người tái tổ hợp này khác với IL-2 tự nhiên ở các đặc điểm sau:

Phân tử không bị glycosyl hóa, vì do *E. coli* tạo ra. Phân tử không có alanin N tận cùng.

Trong phân tử có sự thay thế serin cho cystein tại vị trí acid amin 125. Sự thay đổi của 2 acid amin này đã tạo ra một sản phẩm IL-2 đồng nhất hơn. Các hoạt tính sinh học của aldesleukin và IL-2 tự nhiên của người (một lymphokin tạo ra một cách tự nhiên) tương tự nhau; cả 2 đều điều hòa đáp ứng miễn dịch. Sử dụng aldesleukin cho thấy làm giảm sự phát triển và lan rộng của khối u. Cơ chế chính xác của sự kích thích miễn dịch thông qua aldesleukin để có hoạt tính chống khối u hiện vẫn còn chưa được biết rõ.

Dược động học

Hấp thu: Thuốc không hấp thu theo đường uống. Sau khi tiêm hoặc truyền vào tĩnh mạch, khoảng 30% liều được tìm thấy trong huyết tương. Thuốc nhanh chóng được phân bố vào khu vực ngoài mạch, đi vào phổi, gan, thận và lách.

Phân bố: Hoạt tính sau khi tiêm tĩnh mạch: có thể đo được interleukin-2 trong dịch não tủy của người bệnh.

Chuyển hóa: Hơn 80% tổng số aldesleukin phân bố vào huyết tương, thanh thải ra khỏi tuần hoàn và có ở thận được chuyển hóa thành acid amin ở các tế bào của ống lợn gần.

Nửa đời phân bố là 13 phút; nửa đời thải trừ là 85 phút.

Thời gian tác dụng: Sự thoái triển khối u có thể còn tiếp tục cho đến tận 12 tháng sau khi bắt đầu điều trị.

Thải trừ: Thuốc được thanh thải ra khỏi tuần hoàn bằng cách lọc qua tiêu cầu thận và được bài tiết theo nước tiểu. Tốc độ thanh thải trung bình ở người bệnh ung thư là 268 ml/phút.

Chỉ định

Ung thư biểu mô tế bào thận giai đoạn di căn. Ung thư hắc tố.

Bạch cầu cấp thể tuỷ.

U lympho ác tính không Hodgkin. Nhiễm HIV.

Sarcom Kaposi.

Chống chỉ định

Người bệnh có tiền sử quá mẫn với interleukin-2 hoặc bất cứ thành phần nào trong chế phẩm aldesleukin.

Người bệnh có xét nghiệm stress với thali bất thường hoặc các xét nghiệm chức năng phổi bất thường. Người bệnh có cơ quan dị ghép. Không được điều trị lại bằng aldesleukin ở các người bệnh có biểu hiện nhiễm độc trong đợt điều trị trước như:

Nhip nhanh thất duy trì (≥ 5 nhát bóp).

Rối loạn nhịp tim không kiểm soát được hoặc không đáp ứng với điều trị.

Đau ngực tái phát kèm theo thay đổi điện tâm đồ, phù hợp với đau thắt ngực hoặc nhồi máu cơ tim, đặt nội khí quản trên 72 giờ.

Chèn ép màng ngoài tim.

Rối loạn chức năng thận đang phải lọc thận trên 72 giờ.

Hôn mê hoặc loạn thần do nhiễm độc kéo dài trên 48 giờ, co giật tái phát hoặc khó kiểm soát.

Thiếu máu cục bộ ở ruột hoặc thủng ruột.

Chảy máu đường tiêu hóa đòi hỏi phẫu thuật.

Thận trọng

Aldesleukin có độc tính rất cao. Độc tính của IL-2 có thể là do làm giải phóng các cytokin như TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-6 và IL-8. Các tác dụng phụ của aldesleukin hay xảy ra thường là nặng và đôi khi gây chết người. Tỷ lệ tử vong do độc tính của thuốc ở bệnh nhân là 4% do nhồi máu cơ tim, suy hô hấp, nhiễm độc ở bô máy tiêu hóa hoặc nhiễm khuẩn huyết. Độc tính của IL-2 tỷ lệ với liều dùng và phác đồ điều trị. Dùng liều thấp và truyền liên tục hoặc tiêm dưới da được nhiều người ưa chuộng hơn là dùng liều cao hoặc dùng một lần vì có hiệu quả và an toàn, nhất là với bệnh nhân ngoại trú.

Các triệu chứng gặp ở mọi bệnh nhân dùng IL-2 liều cao là một mỏi toàn thân, sốt, rét run, nhược cơ. Tuy có thể làm giảm các triệu chứng này bằng acetaminophen, indomethacin, meperidin nhưng

chúng vẫn là những nguyên nhân khiến phải ngừng dùng thuốc. Người bệnh cần có chức năng tim, phổi, gan và thần kinh trung ương bình thường khi bắt đầu điều trị. Người bệnh đã cắt thận vẫn có thể được chọn để điều trị nếu nồng độ creatinin huyết thanh $\leq 1,5$ mg/decilít.

Tác dụng không mong muốn hay gấp và thường nặng, đôi khi gây tử vong.

Hội chứng thoát mao mạch xuất hiện ngay sau khi bắt đầu dùng aldesleukin, do tăng sự thoát mạch của protein và dịch, giảm trương lực mạch máu. Ở đa số người bệnh, điều này dẫn đến giảm đồng thời huyết áp động mạch trung bình trong vòng 2 đến 12 giờ sau khi bắt đầu điều trị. Nếu tiếp tục dùng thuốc thì sẽ xảy ra huyết áp hạ một cách đáng kể trên lâm sàng (được xác định khi huyết áp tâm thu thấp hơn 90 mmHg hoặc giảm 20 mmHg so với huyết áp tâm thu cơ bản của người bệnh) và hiện tượng giảm tươi máu sẽ xảy ra. Thêm vào đó, sự thoát mạch của protein và dịch vào khoang ngoài mạch sẽ dẫn đến phù và tràn dịch.

Phải đặc biệt thận trọng khi dùng thuốc cho người có vấn đề về tim và phổi.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu trên người mang thai.

Sự nguy hiểm cho thai bao gồm cả các phản ứng không mong muốn thấy ở người lớn dùng thuốc. Được khuyến cáo nên sử dụng thuốc ngừa thai trong thời kỳ điều trị chống khối u nói chung.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết aldesleukin có được phân bố vào sữa hay không, vì đa số thuốc được bài tiết qua sữa mẹ và vì aldesleukin có tiềm năng gây ADR cho trẻ bú sữa mẹ dùng thuốc, nên cần cân nhắc phải ngừng thuốc hay ngừng cho trẻ bú, có tính đến mức độ quan trọng của dùng thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, $ADR > 1/100$

Tim mạch: Loạn nhịp, nhịp nhanh xoang, phù bao gồm cả phù ngoại vi có triệu chứng chèn ép dây thần kinh hoặc mạch máu, hạ huyết áp, hội chứng thoát mao mạch.

Thần kinh trung ương: Chóng mặt, đau, sốt, ớn lạnh, khó chịu, yếu ót.

Da: Khô da, ban đỏ dạng dát, ngứa.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tăng cân, ỉa chảy, viêm miệng, ăn kém ngon miệng.

Huyết học: Thiếu máu, giảm tiêu cầu, tăng bạch cầu lympho, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ura acid.

Hô hấp: Phù phổi, sung huyết phổi, tràn dịch màng phổi, khó thở.

Thận: Thiếu niệu, vô niệu.

Gan: Vàng da.

Nội tiết và chuyển hóa: Thiếu năng giáp trạng.

Khác: Nhiễm khuẩn, thay đổi trạng thái tâm thần.

Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$

Tim mạch: Thiếu máu cục bộ cơ tim hoặc nhồi máu cơ tim.

Thần kinh trung ương: Đau đầu.

Da: Rụng tóc, viêm da tróc vẩy.

Tiêu hóa: Cố trướng, chảy máu đường tiêu hóa, viêm lưỡi, hoại tử ruột hoặc thủng ruột do thiếu máu cục bộ, táo bón.

Hô hấp: Suy hô hấp, thở nhanh, thở khò khè.

Cơ xương: Đau khớp hoặc đau cơ.

Thị giác: Nhìn mờ hoặc nhìn đôi.

Hiếm gặp, $ADR < 1/1000$

Tim mạch: Suy tim sung huyết, viêm nội tâm mạc, viêm cơ tim, bệnh lý cơ tim, tràn dịch màng tim.

Huyết học: Huyết khối.

Thần kinh: Hôn mê, động kinh, đột quy
Khác: Hoại tử, đau hoặc tấy đỏ nơi tiêm.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Điều trị hội chứng thoát mao mạch trước hết phải theo dõi lượng dịch của người bệnh và tình trạng tưới máu cơ quan. Điều này được thực hiện bằng cách thường xuyên đo huyết áp, mạch và theo dõi chức năng các cơ quan bao gồm đánh giá trạng thái thần kinh và lượng nước tiểu. Đặt catheter và theo dõi áp lực tĩnh mạch trung tâm để đánh giá sự giảm thể tích máu.

Cần phải linh hoạt trong việc sử dụng dịch và thuốc tăng áp để duy trì sự tưới máu cơ quan và huyết áp. Do vậy, phải thận trọng trong việc điều trị người bệnh có yêu cầu bắt buộc phải sử dụng một lượng dịch lớn (ví dụ người có tăng calci máu).

Người bệnh bị giảm thể tích máu được điều trị bằng cách truyền tĩnh mạch dịch dưới dạng dung dịch hoặc dịch keo. Thường truyền dịch tĩnh mạch khi áp suất tĩnh mạch trung tâm dưới 3 - 4 cm H₂O (đo ở tĩnh mạch chủ trên), dưới 8 cm H₂O (đo ở tĩnh mạch chủ dưới). Để hiệu chỉnh giảm thể tích máu phải truyền nhiều dịch theo đường tĩnh mạch, nhưng cần thận trọng vì nếu dùng nhiều dịch mà không kiểm soát có thể dẫn đến phù nề và tràn dịch.

Điều trị phù, cổ trường hoặc tràn dịch màng phổi phụ thuộc vào truyền dịch, để hoặc không gây ra giảm thể tích máu (ví dụ tưới máu cơ quan bị thiếu) hoặc không gây ứ dịch (ví dụ phù phổi). Khi theo dõi chức năng phổi nếu thấy áp suất oxygen động mạch (P_aO₂) giảm phải cho người bệnh thở oxygen.

Dùng aldesleukin có thể gây thiếu máu và/hoặc giảm tiêu cầu. Cần truyền hồng cầu để giảm bớt thiếu máu, đồng thời đảm bảo khả năng vận chuyển tối đa oxygen. Truyền tiêu cầu để giải quyết việc giảm số lượng tiêu cầu tuyệt đối và giảm được nguy cơ cháy máu đường tiêu hóa.

Hội chứng giả cúm: Điều trị bằng paracetamol hoặc một thuốc chống viêm không steroid (như ibuprofen, indomethacin), dùng ngay trước khi bắt đầu liệu pháp aldesleukin và tiếp tục cho đến 12 giờ sau liều thuốc cuối cùng. Nhờ đó có thể giảm thiểu nguy cơ gây ra sốt và/hoặc mức độ nặng của sốt, cũng như một số các triệu chứng giả cúm hoặc các tác động phụ khác. Trong các thử nghiệm lâm sàng, người ta còn dùng meperidin để kiểm soát triệu chứng rét run liên quan tới sốt.

Ảnh hưởng đối với gan: Những tác dụng không mong muốn đối với gan nói chung có thể giảm trong vòng 5 - 7 ngày sau khi ngừng sử dụng aldesleukin.

Có thể dùng các thuốc chống nôn và chống ỉa chảy để điều trị các tác dụng phụ đối với hệ tiêu hóa. Các tác dụng này cũng có thể hết sau 12 giờ khi dùng liều aldesleukin cuối cùng.

Những điều đặc biệt quan trọng khi theo dõi người bệnh:

Trọng lượng cơ thể;

Điện giải đồ huyết thanh;

Các dấu hiệu sống: Nhiệt độ, mạch, huyết áp và tần số thở;

Chức năng tim, kẽ cẩ test với thali;

Hematocrit hoặc hemoglobin, số lượng bạch cầu (tổng số và công thức bạch cầu); số lượng tiểu cầu; Chức năng gan;

Chức năng thận;

Chức năng phổi bao gồm khí máu động mạch;

Chức năng tuyến giáp.

Liều lượng và cách dùng

Cách pha thuốc tiêm:

Aldesleukin tiêm được pha để dùng theo đường tĩnh mạch hoặc dưới da bằng cách thêm 1,2 ml nước cất vô khuẩn tiêm vào lọ (bơm trực tiếp dịch pha thuốc vào thành lọ và xoay nhẹ để tránh làm nồi nhiều bọt) nhằm tạo ra được một dung dịch trong, không màu có

chứa 18 triệu đơn vị cho mỗi ml. Không được lắc lọ thuốc.

Để truyền tĩnh mạch nhanh, cần phai pha loãng thêm dung dịch đã pha này vào 50 ml dung dịch tiêm dextrose 5%.

Để hạn chế các tác dụng phụ, trước khi tiêm aldesleukin cần dùng các thuốc sau: 1) thuốc kháng H₂; 2) thuốc chống nôn; 3) thuốc chống ỉa chảy; 4) kháng sinh phòng bội nhiễm. Nên dùng thêm các thuốc trên tối 12 giờ sau khi dùng liều aldesleukin cuối cùng.

Ung thư biểu mô thận:

Mỗi đợt điều trị gồm có 2 chu kỳ 5 ngày, cách nhau 9 ngày. Cứ 8 giờ truyền tĩnh mạch trong 15 phút, liều 600 000 đơn vị/kg (0,037 mg/kg) với tổng cộng tối đa là 14 liều. Sau đợt nghỉ 9 ngày, lặp lại phác đồ trên. Một đợt điều trị tối đa là 28 liều. Nếu khởi u thuyên giảm và không có chống chỉ định thì có thể dùng lại một đợt nữa sau 7 tuần. Hoặc: Liều 720 000 đơn vị/kg cứ 8 giờ một liều × 12 liều. Sau 10 - 15 ngày có thể lặp lại đợt 2.

U hắc tố:

Đơn trị liệu: Liều 600 000 đơn vị/kg cứ mỗi 8 giờ dùng 1 liều × 14 liều (tối đa). Sau 9 ngày lặp lại đợt 2 (tổng cộng 2 đợt là 28 liều). Nếu tổn thương thuyên giảm và không có chống chỉ định thì sau 7 tuần có thể dùng thêm 1 đợt nữa.

Hoặc: liều 720 000 đơn vị/kg cứ mỗi 8 giờ dùng 1 liều × 12 - 15 liều. Sau 14 ngày có thể lặp lại đợt thứ 2.

Kết hợp với hoá trị liệu: 1) 9 triệu đơn vị/m² diện tích da/ngày, truyền tĩnh mạch liên tục 24 giờ trong 4 ngày. Nghỉ 3 tuần rồi lặp lại đợt 2. Điều trị 4 đợt; hoặc 2) 9 triệu đơn vị/m² diện tích da/ngày, truyền tĩnh mạch liên tục 24 giờ từ ngày 5 đến ngày 8, từ ngày 17 đến ngày 20 và từ ngày 26 đến ngày 29; mỗi chu kỳ 42 ngày × 5 chu kỳ; hoặc 3) 9 triệu đơn vị/m² diện tích da/ngày, truyền tĩnh mạch liên tục 24 giờ trong 4 ngày; lặp lại sau 3 tuần; điều trị làm 6 đợt (chu kỳ).

Bạch cầu cấp thấp ở trẻ em:

9 triệu đơn vị/m² diện tích da/ngày, truyền tĩnh mạch liên tục 24 giờ trong 4 ngày. Sau đợt nghỉ dài 4 ngày truyền 1,6 triệu đơn vị/m² diện tích da/ngày, truyền tĩnh mạch liên tục 24 giờ trong 10 ngày liên tục.

Tương tác thuốc

Giảm độc tính: Corticosteroid làm giảm độc tính của aldesleukin nhưng không nên dùng vì có thể giảm hiệu lực của lymphokin.

Tăng độc tính: Aldesleukin có thể ảnh hưởng đến thần kinh trung ương; bởi vậy, tương tác thuốc có thể xảy ra nếu sử dụng đồng thời với các thuốc hướng thần (ví dụ thuốc ngủ, thuốc giảm đau, chống nôn, thuốc an thần).

Các thuốc chẹn beta và các thuốc chống tăng huyết áp có thể làm hạ huyết áp trầm trọng thêm khi dùng cùng với aldesleukin.

Tương tác muộn với thuốc cảm quang có iod: Các phản ứng cấp: sốt, rét run, buồn nôn, nôn, ngứa, nổi ban, ỉa chảy, hạ huyết áp, phù, thiếu niệu có thể gặp trong vòng 1 - 4 giờ sau khi dùng thuốc cảm quang có iod, nhưng đa số những phản ứng này được thông báo xảy ra khi dùng thuốc cảm quang có iod trong vòng 4 tuần hoặc nhiều tháng sau liều dùng aldesleukin cuối cùng.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản: Giữ ở nhiệt độ 2 - 8 °C, trừ khi có hướng dẫn đặc biệt khác của nhà sản xuất. Tránh để đông lạnh.

Độ ổn định: Dung dịch đã pha và hòa loãng phải để tủ lạnh vì thuốc không chứa chất bảo quản. Dung dịch đã pha cần được sử dụng trong vòng 48 giờ. Thuốc dùng còn thừa phải loại bỏ.

Tương kỵ

Không sử dụng nước cất tiêm có chất kìm khuẩn hoặc dung dịch natri clorid 0,9% để pha thuốc vì sẽ làm tăng kết tủa thuốc.

Quá liều và xử trí

Các tác dụng phụ xảy ra khi dùng aldesleukin thường liên quan với liều. Sử dụng nhiều hơn liều khuyến cáo thường làm xuất hiện các độc tính nhanh hơn. Các tác dụng phụ nói chung sẽ hết khi ngừng thuốc vì nửa đời của thuốc ngắn.

Cần điều trị hỗ trợ đối với bất cứ triệu chứng nào vẫn còn kéo dài. Các độc tính đe dọa tính mạng được cải thiện bằng cách tiêm tĩnh mạch dexamethason, tuy nhiên thuốc này có thể làm giảm hiệu quả điều trị của aldesleukin.

ALENDRONAT NATRI (Muối natri của acid alendronic)

Tên chung quốc tế: Alendronate sodium.

Mã ATC: M05BA04.

Loại thuốc: Chất ức chế tiêu xương.

Dạng thuốc và hàm lượng

Hàm lượng tính theo alendronat natri trihydrat (alendronat).

Viên nén: 5 mg, 10 mg, 40 mg, 70 mg;

Dung dịch uống: 70 mg.

Được lý và cơ chế tác dụng

Alendronat là một aminobisphosphonat tổng hợp, một chất đồng đẳng của pyrophosphat, có tác dụng đặc hiệu ức chế tiêu xương. Khác với pyrophosphat nhưng giống etidronat và pamidronat, alendronat không bị các phosphatase thủy phân. Các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy alendronat tích tụ chọn lọc ở các vị trí tiêu xương đang hoạt động, nơi mà alendronat ức chế sự hoạt động của các huy cốt bào. Alendronat gắn vào xương và có nửa đời đào thải cuối cùng kéo dài tới trên 10 năm; tuy nhiên alendronat vẫn có hoạt tính được lý khi gắn vào khung xương. Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy điều trị bằng alendronat có thể làm tăng đáng kể khối lượng xương ở xương cột sống, cỗ xương đùi và mấu chuyền. Trong các nghiên cứu lâm sàng ở phụ nữ mãn kinh từ 40 đến 85 tuổi bị loãng xương (được xác định là có khối lượng xương thấp, ít nhất là 2 độ lệch chuẩn dưới trung bình của thời kỳ trước mãn kinh), điều trị bằng alendronat làm giảm đáng kể số lần gãy đốt sống sau 3 năm dùng thuốc. Mật độ chất khoáng ở xương tăng rõ sau 3 tháng điều trị bằng alendronat và còn tiếp tục trong suốt quá trình dùng thuốc. Tuy nhiên sau 1 - 2 năm điều trị, nếu ngừng liệu pháp alendronat thì không duy trì được sự tăng khối lượng xương. Điều đó chứng tỏ phải liên tục điều trị hàng ngày mới duy trì được hiệu quả chữa bệnh.

Được động học

Alendronat được hấp thu ít theo đường uống. Hấp thu thuốc giảm bởi thức ăn, bởi các chất chứa calci hay các cation đa hóa trị. Khả dụng sinh học đường uống khoảng 0,4% nếu uống 30 phút trước khi ăn; và hầu như không đáng kể nếu uống trong vòng 2 giờ sau khi ăn. Khoảng 78% thuốc được hấp thu gắn với protein huyết tương. Thuốc không bị chuyển hóa; khoảng một nửa thuốc được hấp thu được đào thải qua nước tiểu; nửa còn lại được giữ lại ở xương trong một thời gian dài.

Chỉ định

Điều trị và dự phòng loãng xương ở phụ nữ mãn kinh, điều trị loãng xương ở đàn ông. Trong điều trị loãng xương, alendronat làm tăng khối lượng xương và ngăn ngừa gãy xương, kể cả khớp háng, cỗ tay và đốt sống (gãy do nén đốt sống).

Dự phòng loãng xương cho phụ nữ có nguy cơ mắc loãng xương hoặc cho người mong muốn duy trì khối lượng xương và giảm nguy cơ gãy xương sau này.

Dự phòng và điều trị loãng xương do dùng corticosteroid.

Điều trị bệnh xương Paget: cho người bị bệnh Paget có phosphatase kiềm cao hơn ít nhất hai lần giới hạn trên của bình thường, hoặc người có triệu chứng bệnh, hoặc người có nguy cơ mắc biến chứng sau này do bệnh đó.

Chống chỉ định

Dị ứng thực quản (ví dụ hẹp hoặc không giãn tâm vị) làm chậm thoát sạch thực quản.

Không có khả năng đứng hoặc ngồi thẳng trong ít nhất 30 phút; người có nguy cơ sặc khi uống.

Mắc bệnh ở đường tiêu hóa trên (khó nuốt; bệnh thực quản; viêm loét dạ dày tá tràng).

Quá mẫn với bisphosphonat hoặc với bất kỳ thành phần nào trong chế phẩm.

Giảm calci huyết.

Suy thận nặng.

Thận trọng

Đã có báo cáo về các biến cố ở thực quản, viêm thực quản, loét thực quản, trẹt thực quản, đôi khi kèm chảy máu, ở người bệnh đang điều trị bằng alendronat. Trong một số trường hợp, những tai biến này nặng, phải nằm viện. Vì vậy, thầy thuốc và bệnh nhân phải cảnh giác trước mọi dấu hiệu hoặc triệu chứng báo hiệu phản ứng của thực quản (khó nuốt, nuốt đau hoặc thầy bõng rát sau xương ức); bệnh nhân cần báo ngay cho thầy thuốc và ngừng uống alendronat. Nguy cơ mắc tai biến nặng về thực quản gấp nhiều hơn ở những người bệnh nằm ngay sau khi uống alendronat và/hoặc không nuốt viên thuốc với một cốc nước đầy (180 - 240 ml) và/hoặc vẫn tiếp tục uống alendronat sau khi đã thấy những triệu chứng của kích ứng thực quản. Vì vậy việc cung cấp những chỉ dẫn đầy đủ về dùng thuốc cho người bệnh hiểu được là rất quan trọng.

Vì alendronat có thể kích ứng niêm mạc đường tiêu hóa trên và khả năng làm cho bệnh xấu đi, cần thận trọng khi dùng alendronat ở người bệnh có bệnh lý đang hoạt động về đường tiêu hóa trên (thí dụ khó nuốt, các bệnh thực quản, viêm dạ dày, viêm tá tràng hoặc loét). Phải điều trị chứng giảm calci huyết trước khi bắt đầu điều trị bằng alendronat. Cũng phải điều trị một cách hiệu quả các rối loạn khác về chuyển hóa vô cơ (thí dụ thiếu hụt vitamin D).

Phải chỉ dẫn người bệnh bổ sung calci và vitamin D, nếu lượng hàng ngày trong khẩu phần ăn không đủ.

Thời kỳ mang thai

Thông qua tác dụng trên cân bằng calci nội môi và chuyển hóa xương, alendronat có thể gây tổn hại cho bào thai hoặc cho trẻ mới sinh. Đã thấy những trường hợp đẻ khó và tạo xương không hoàn chỉnh trong những nghiên cứu trên động vật. Không loại trừ điều đó cũng có thể liên quan đến người, nên không được dùng alendronat trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không biết alendronat có bài xuất vào sữa mẹ hay không. Vì nhiều thuốc bài xuất vào sữa mẹ, cần thận trọng khi dùng alendronat cho phụ nữ đang trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Trong các nghiên cứu lâm sàng, các phản ứng có hại do dùng alendronat thường nhẹ và nói chung không cần phải ngừng thuốc. Tỷ lệ tác dụng không mong muốn tăng đáng kể ở người điều trị bệnh xương Paget với liều 40 mg/ngày, chủ yếu là tác dụng không mong muốn ở đường tiêu hóa.

Thường gặp, ADR > 1/100

Hệ thần kinh trung ương: Nhức đầu (2,6%); đau (4,1%).

Tiêu hóa: Đầy hơi (2,6%); trào ngược acid (2%); viêm loét thực quản (1,5%); nuốt khó, chướng bụng (1%), ia chảy.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Da: Ban, ban đỏ (hiếm).

Tiêu hóa: Viêm dạ dày (0,5%).

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Dị ứng với alendronat nói riêng và bisphosphonat nói chung.

Ảo thính giác, rối loạn thị giác. Hoại tử xương hàm, hú khớp hàm.

Có thể gãy xương đùi khi dùng thuốc kéo dài.

Liều lượng và cách dùng

Alendronat dùng theo đường uống. Để dễ hấp thu alendronat, phải uống thuốc vào buổi sáng; uống với nhiều nước (khoảng 180 - 240 ml; không dùng nước khoáng). Uống thuốc xong phải đợi ít nhất 30 phút rồi mới ăn, uống, hoặc dùng một thuốc khác; như thế sẽ làm alendronat được hấp thu tốt hơn. Ngay cả khi uống thuốc với nước cam hoặc cà phê thì sự hấp thu của alendronat cũng bị giảm rõ rệt. Phải hướng dẫn người bệnh không mút hoặc nhai viên nén alendronat. Phải hướng dẫn người bệnh không được nằm trong ít nhất 30 phút sau khi uống alendronat để thuốc vào dạ dày dễ dàng và giảm nguy cơ kích ứng và gây tổn thương thực quản (viêm, loét, trót, thủng). Ngoài ra, phải hướng dẫn người bệnh không uống alendronat vào lúc đi ngủ hoặc trước khi dậy trong ngày.

Trước khi bắt đầu dùng alendronat, phải điều trị chứng giảm calci huyết và những rối loạn ảnh hưởng đến chuyển hóa chất khoáng như thiếu vitamin D, suy tuyến giáp. Cần theo dõi calci huyết trong quá trình điều trị bằng alendronat. Có thể dùng kết hợp với vitamin D trong trị liệu.

Điều trị loãng xương cho phụ nữ mãn kinh và cho đàn ông, liều khuyến cáo là 10 mg một lần mỗi ngày. Hoặc 70 mg uống 1 lần, mỗi tuần 1 lần; nếu quên uống thì uống bù ngay sáng ngày hôm sau khi nhớ; không uống 2 liều trong một ngày.

Tính an toàn và hiệu quả của alendronat ở nam giới loãng xương hoặc ở trẻ em chưa được xác định.

Để dự phòng loãng xương ở phụ nữ sau mãn kinh, liều khuyến cáo là 5 mg một lần mỗi ngày. Tính an toàn của điều trị hoặc dự phòng loãng xương bằng alendronat dùng kéo dài trên 4 năm chưa được nghiên cứu; các nghiên cứu kéo dài đang được tiến hành.

Để dự phòng và điều trị loãng xương do dùng corticosteroid: Liều khuyến cáo là 5 mg mỗi ngày với phụ nữ sau mãn kinh có dùng liệu pháp thay thế hormon; liều 10 mg mỗi ngày với phụ nữ sau mãn kinh không dùng liệu pháp thay thế hormon.

Để điều trị bệnh xương Paget, liều alendronat thường dùng cho người lớn là 40 mg một lần mỗi ngày trong 6 tháng. Có thể điều trị lại bệnh xương Paget bằng alendronat cho những người bệnh bị tái phát qua đánh giá sau điều trị 6 tháng, dựa vào sự tăng phosphatase kiềm trong huyết thanh (một chỉ số cần định kỳ xét nghiệm).

Chú ý: Không cần thiết phải điều chỉnh liều cho người cao tuổi hoặc cho những người bị suy thận từ nhẹ đến vừa (độ thanh thải creatinin từ 35 tới 60 ml/phút).

Không khuyến cáo dùng alendronat cho người bị suy thận nặng hơn (độ thanh thải creatinin < 35 ml/phút) do còn thiếu kinh nghiệm.

Vì đã có bằng chứng là alendronat không chuyển hóa hoặc bài xuất vào mật, nên không có nghiên cứu nào được tiến hành ở người bệnh suy gan. Điều chỉnh liều dùng là không cần thiết trong trường hợp này.

Tương tác thuốc

Estrogen: An toàn và hiệu quả của việc sử dụng đồng thời liệu pháp thay thế hormon và alendronat cho phụ nữ sau mãn kinh chưa được xác định, vì vậy khuyến cáo không nên dùng đồng thời.

Sữa, các chất bổ sung calci, magnesi hoặc các thuốc chứa nhôm (chóng acid): Có thể làm giảm hấp thu alendronat. Vì vậy người bệnh phải chờ ít nhất nửa giờ sau khi uống alendronat mới dùng bất kỳ thuốc nào khác.

Ranitidin tiêm tĩnh mạch làm tăng sinh khả dụng alendronat đường uống.

Thuốc chống viêm không steroid (NSAID): Dùng phối hợp với alendronat có thể tăng nguy cơ loét dạ dày, nên phải thận trọng khi phối hợp.

Sắt: Thuốc uống có sắt làm giảm hấp thu alendronat.

Kháng sinh aminoglycosid: Tăng nguy cơ giảm calci huyết nếu được dùng đồng thời.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong đồ đựng kín ở nhiệt độ phòng (15 - 30 °C).

Quá liều và xử trí

Không có thông tin riêng biệt về điều trị quá liều alendronat. Giảm calci huyết, giảm phosphat huyết, và các phản ứng không mong muốn ở đường tiêu hóa trên như rối loạn tiêu hóa ở dạ dày, ợ nóng, viêm thực quản, viêm hoặc loét dạ dày có thể do uống quá liều alendronat. Nên cho dùng sữa và các chất kháng acid để liên kết alendronat. Do nguy cơ kích ứng thực quản, không được gây nôn và người bệnh vẫn phải ngồi thẳng đứng. Thảm tách không có hiệu quả.

Thông tin quy chế

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

Tên thương mại

Acid Alendronic Farmoz; Afolmax Tab; Aldren 70; Aldromax; Alenax; Alenbe; Alenbone; Alendor; Alendrate; Alenfosa; ALENROSTE-10; Alenta; Alentop; Aronatboston; Bonlife; Brek 70; Cendos-10; Doxemac; Drate; Drolenic; Ducpro; Fosaden; Fosamax; Fosamax; Fossapower; Gracestil; Maxlen-70; Mebathon; Messi; Nepar-10; Novotec; Ortigan; Oss; Ossomaxe Tab; Ossoneo; Ostemax 70 comfort; Osteopor 70; Osteotis; Ostromir; Pharmadronate; Redsamax; Risenate; Ronadium; Sagafosa; Savi Alendronate; Sona-Tium Tab; Spitro; Suhanir; Syncake; Tibon Weekly Tablets; Troyfos 10; Vicalen; Vonland; Yunic Tab.

ALFUZOSIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Alfuzosin hydrochloride.

Mã ATC: G04CA01.

Loại thuốc: Thuốc đối kháng alpha-adrenergic, dùng trong phì đại tuyến tiền liệt lành tính, thuốc chẹn alpha₁.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 2,5 mg.

Viên nén tác dụng kéo dài: 10 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Alfuzosin là một dẫn chất của quinazolin dùng đường uống, có tác dụng đối kháng chọn lọc các thụ thể alpha₁-adrenergic. Alfuzosin có cấu trúc và được học liên quan đến prazosin, doxazosin và terazosin và liên quan được học với tamsulosin. Alfuzosin có tác dụng chọn lọc với các thụ thể alpha₁-adrenergic ở đường tiết niệu dưới, tuyến tiền liệt, vò tuyến tiền liệt, vùng đáy, cổ bàng quang và niệu đạo. Thuốc tác động trực tiếp trên cơ trơn tuyến tiền liệt, làm giảm tắc nghẽn ở cổ bàng quang và giảm áp lực niệu đạo,

nhờ vậy thuốc làm giảm cản trở dòng nước tiêu. Nghiên cứu *in vivo* cho thấy alfuzosin có tác dụng chọn lọc hơn prazosin hoặc terazosin đối với thụ thể alpha₁ ở đường tiết niệu dưới so với hệ mạch. Không giống prazosin hoặc terazosin, alfuzosin có thể làm giảm hiệu quả sức cản của niệu đạo với liều không ảnh hưởng đến huyết áp. Trên mô người phân lập, alfuzosin so với tamsulosin, doxazosin và terazosin có tỷ lệ chọn lọc cao nhất đối với mô tuyến tiền liệt trên mô mạch máu. Trong lâm sàng, tính chất chọn lọc đối với đường tiết niệu dưới của alfuzosin không bị ảnh hưởng do tuổi của người bệnh. Tác động làm giảm áp lực niệu đạo của thuốc lớn hơn nhiều so với làm giảm huyết áp.

Ở người bệnh phì đại lành tính tuyến tiền liệt có lưu lượng nước tiêu dưới 15 ml/giây, alfuzosin làm tăng lưu lượng khoảng 30%. Tác dụng này xuất hiện ngay sau khi dùng liều đầu tiên; làm giảm đáng kể áp lực co bóp của cơ chòm bàng quang và làm tăng thể tích nước tiêu gây cảm giác mót tiêu, cũng như làm giảm thể tích nước tiêu tồn đọng trong bàng quang sau khi đi tiêu. Các tác dụng này làm giảm bớt các triệu chứng kích thích và tắc nghẽn đường niệu.

Đối với tim mạch, thuốc làm hạ huyết áp, nhưng nhà sản xuất cho rằng không được dùng alfuzosin để điều trị tăng huyết áp. Alfuzosin có tác dụng làm giảm huyết áp thấp nhất so với doxazosin, terazosin và tamsulosin.

Alfuzosin cũng đã được sử dụng làm thông tắc sỏi niệu quản khi dùng liều 10 mg/lần/ngày (ngừng thuốc sau khi đã thông), dùng trong khoảng 1 - 2 tuần (những bệnh nhân có sỏi > 10 mm đã loại ra khỏi nghiên cứu). Tuy nhiên chỉ định này vẫn còn nghiên cứu, chưa được cấp phép sử dụng.

Dược động học

Đặc tính dược động học của alfuzosin khác nhau đối với người dùng. Thuốc được hấp thu tốt sau khi uống, nồng độ đỉnh trong máu đạt được sau khoảng 1,5 giờ (0,5 - 3 giờ). Sinh khả dụng của thuốc khoảng 64%. Nửa đời thải trừ của alfuzosin khoảng 3 - 5 giờ. Dạng viên tác dụng kéo dài được hấp thu tốt hơn nếu dùng cùng thức ăn hoặc sau khi ăn. Sinh khả dụng giảm khoảng 15% so với dạng thuốc bình thường, vì vậy liều dùng mỗi ngày phải nhiều hơn. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống khoảng 9 giờ, nửa đời thải trừ là 9,1 giờ.

Alfuzosin liên kết khoảng 90% với protein huyết tương. Thuốc chuyển hóa nhiều qua gan bởi cytochrom P₄₅₀ isoenzym CYP3A4 thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính, thải trừ chủ yếu qua phân (75 - 90%) do bài tiết qua mật. Khoảng 11% liều dùng được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không đổi.

Tuy không có sự khác biệt về hiệu quả và độ an toàn giữa người cao tuổi và người trẻ và không có bằng chứng nào về sự khác nhau liên quan đến tuổi, không loại trừ có thể có một vài người cao tuổi có thể nhạy cảm hơn với thuốc.

Ở người suy gan nặng, nửa đời thải trừ kéo dài hơn, sinh khả dụng của thuốc cũng tăng so với ở người tình nguyện khỏe mạnh.

Ở người suy thận, cần làm thẩm phân hoặc không, thể tích phân bố và độ thanh thải của thuốc tăng do tăng phần thuốc dạng tự do. Không làm cho suy thận mạn nặng lên.

Ở người bệnh suy tim mạn tính, đặc tính dược động học của thuốc không thay đổi.

Chỉ định

Điều trị các triệu chứng chức năng do phì đại u tuyến tiền liệt lành tính.

Chống chỉ định

Quá mẫn với alfuzosin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Suy gan nặng.

Khi suy thận nặng ($\text{Cl}_{\text{cr}} < 30 \text{ ml/phút}$) không dùng viên tác dụng kéo dài 10 mg.

Không phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp nhóm chẹn alpha, các thuốc ức chế hoạt tính của cytochrom P₄₅₀ isoenzym CYP3A4 như ketoconazol, itraconazol, ritonavir.

Thận trọng

Cũng giống như các thuốc chẹn alpha khác, alfuzosin có thể gây hạ huyết áp thể đứng có hoặc không có triệu chứng (như chóng mặt). Dùng thuốc phải thận trọng cho người có triệu chứng hạ huyết áp hoặc đã có hạ huyết áp khi dùng các thuốc khác. Cần đề phòng bị ngã. Đặc biệt, sau khi dùng liều khởi đầu, người bệnh có thể bị hạ huyết áp nặng dẫn tới ngất xỉu, được báo trước bằng nhịp tim nhanh. Nếu bị ngất, phải đặt người bệnh nằm đầu thấp và điều trị hỗ trợ nếu cần. Tác dụng hạ huyết áp của thuốc tăng lên khi người bệnh hoạt động thể lực, uống rượu hoặc bị nóng. Tuy nhiên, các triệu chứng huyết áp hạ này thường qua nhanh, không nhất thiết phải ngừng điều trị.

Vì các triệu chứng của ung thư và phì đại lành tính tuyến tiền liệt giống nhau, nên phải loại trừ ung thư trước khi bắt đầu điều trị.

Hội chứng đồng tử mềm trong khi phẫu thuật (IFIS: Intraoperative floppy iris syndrome) đã gặp trong khi phẫu thuật đục thủy tinh thể bằng nhũ hóa thủy tinh thể (phakoemulsification) ở một số người bệnh hiện đang dùng hoặc trước đó dùng thuốc chẹn alpha. Nam giới trước khi mổ đục thủy tinh thể cần thông báo cho thầy thuốc nhãn khoa biết hiện nay hoặc trước đó có điều trị thuốc chẹn alpha, kể cả alfuzosin. Nếu người bệnh đã dùng thuốc này, thầy thuốc nhãn khoa cần thay kỹ thuật khác.

Khi dùng alfuzosin liều cao hơn liều khuyến cáo, khoảng QT có thể kéo dài. Tuy nhiên, cho đến nay chưa thấy xuất hiện xoắn đỉnh ở người đang dùng alfuzosin. Nhà sản xuất cho rằng khoảng QT kéo dài ở người dùng liều alfuzosin cao hơn liều khuyến cáo, cần phải cân nhắc khi dùng alfuzosin cho người đã biết có QT kéo dài hoặc người đang dùng thuốc đã biết gây QT kéo dài.

Thận trọng và nên giảm liều ở người bị bệnh gan nhẹ và vừa, bệnh thận và người cao tuổi.

Không nên dùng alfuzosin đơn độc ở người có bệnh mạch vành. Cần tiếp tục điều trị đặc hiệu bệnh suy mạch vành cho bệnh nhân. Nếu cơn đau thắt ngực xảy ra hoặc nặng hơn, cần ngừng alfuzosin. Người vận hành máy móc, lái xe cần được báo trước là có thể bị chóng mặt, hoa mắt, choáng váng do hạ huyết áp, đặc biệt là trong thời gian đầu dùng thuốc.

Thời kỳ mang thai

Chỉ định điều trị của alfuzosin không liên quan đến phụ nữ. Ảnh hưởng của alfuzosin trong thời kỳ mang thai hay không chưa được biết.

Thời kỳ cho con bú

Chỉ định điều trị của alfuzosin không liên quan đến phụ nữ. Ảnh hưởng của alfuzosin trong việc thuốc có được bài tiết vào sữa hay không chưa được biết.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Rối loạn tiêu hoá: Buồn nôn, đau bụng, tiêu chảy.

Thần kinh: Xùi, hoa mắt, chóng mặt, choáng váng, nhức đầu.

Sinh dục - tiết niệu: Bất lực.

Hô hấp: Viêm mũi, viêm phế quản, viêm xoang, viêm họng và viêm đường hô hấp trên.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh: Khô miệng, suy nhược, buồn ngủ.

Tim mạch: Nhịp tim nhanh, cơn đau thắt ngực có thể xuất hiện ở người bệnh có tiền sử thiếu máu cục bộ ở tim.

Gan: Tốn thương gan, vàng da.

Da: Ngứa.

Hiem gấp, ADR < 1/1 000

Hạ huyết áp tư thế đứng, ngất, đánh trống ngực, phù, ngứa, thường chỉ xảy ra ở người tăng huyết áp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR của thuốc như hoa mắt, chóng mặt, đau đầu, suy nhược, buồn nôn, đánh trống ngực có thể hết khi tiếp tục điều trị hoặc giảm liều.

Để giảm nguy cơ bị ngất, xỉu sau khi dùng liều đầu tiên, nên dùng thuốc vào buổi tối trước khi đi ngủ. Người già nên giảm liều đầu tiên.

Liều lượng và cách dùng

Dùng theo đường uống. Liều lượng được tính theo dạng alfuzosin hydrochlorid.

Liều thông thường là 2,5 mg, ngày 3 lần, có thể tăng tối 10 mg mỗi ngày nếu cần. Có thể dùng viên tác dụng kéo dài với liều 10 mg/ngày/1 lần. Liều đầu tiên phải uống vào buổi tối trước khi đi ngủ. Viên tác dụng kéo dài phải nuốt cả viên, không được nhai, uống sau bữa ăn.

Ở người bệnh trên 65 tuổi phì đại lành tính tuyến tiền liệt có đặt catheter để chống bí tiểu cáp, có thể dùng viên tác dụng kéo dài với liều 10 mg, ngày 1 lần, trong 3 - 4 ngày.

Người bệnh cao tuổi hoặc đang dùng các thuốc chống tăng huyết áp, liều khởi đầu là 2,5 mg, ngày 2 lần, tăng liều tùy theo đáp ứng của người bệnh.

Với người bệnh suy gan nhẹ và vừa, liều khởi đầu là 2,5 mg, ngày 1 lần, có thể tăng liều tùy theo đáp ứng của người bệnh nhưng không dùng quá 2,5 mg, ngày 2 lần và không được dùng dạng viên tác dụng kéo dài.

Với người bệnh suy thận, liều khởi đầu là 2,5 mg, ngày 2 lần, tăng liều tùy theo đáp ứng của người bệnh. Không chỉ định dùng viên tác dụng kéo dài 10 mg cho người bệnh suy thận nặng ($\text{Cl}_{\text{cr}} < 30 \text{ ml/phút}$).

Tương tác thuốc

Không phối hợp alfuzosin với các thuốc chống tăng huyết áp nhóm chẹn thụ thể alpha khác như prazosin, terazosin vì có thể gây hạ huyết áp tư thế đứng rất nặng.

Thận trọng khi phối hợp alfuzosin với các thuốc chống tăng huyết áp khác vì làm tăng nguy cơ hạ huyết áp quá mức.

Các thuốc ức chế hoạt tính của cytochrom P₄₅₀ isoenzym CYP3A4 như ketoconazol, itraconazol, ritonavir có thể làm tăng nồng độ của alfuzosin trong máu.

Atenolol khi dùng đồng thời với alfuzosin có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của cả hai thuốc.

Diltiazem khi dùng đồng thời với alfuzosin có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của cả hai thuốc.

Cimetidin có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của alfuzosin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc trong lọ kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Trường hợp quá liều, người bệnh bị tụt huyết áp nặng.

Xử trí: Có thể cho người bệnh uống than hoạt nén mới uống alfuzosin trong vòng 1 giờ. Áp dụng các biện pháp điều trị tụt huyết áp như cho nằm đầu thấp, truyền dịch bù sung thể tích tuần hoàn. Nếu cần thiết, có thể truyền tĩnh mạch các thuốc co mạch

một cách cẩn trọng.

Alfuzosin liên kết nhiều với protein nên không thể loại bỏ thuốc bằng cách thẩm phân máu.

Thông tin qui chế

Alfuzosin 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

Alsiful S.R.; Chimal; Flotral; Gomzat; Xatral SR; Xatral XL.

ALIMEMAZIN

(Trimeprazine, Methylpromazin)

Tên chung quốc tế: Alimemazine.

Mã ATC: R06AD01.

Loại thuốc: Đối kháng thụ thể histamin H₁, thuốc an thần.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 5 mg, 10 mg.

Sirô: 7,5 mg/5 ml, 30 mg/5 ml.

Thuốc tiêm (tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp): 25 mg/5 ml, tính theo alimemazin tartrat.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Alimemazin là dẫn chất phenothiazin, có tác dụng kháng histamin và kháng serotonin mạnh, thuốc còn có tác dụng an thần, giảm ho, chống nôn.

Alimemazin cạnh tranh với histamin tại các thụ thể histamin H₁, do đó có tác dụng kháng histamin H₁. Thuốc đối kháng với phản ứng các tác dụng được lý của histamin, bao gồm các chứng mày đay, ngứa. Một số nghiên cứu cho rằng tác dụng chống ngứa của alimemazin do tác dụng an thần của thuốc gây ra nhiều hơn do chặn các thụ thể H₁ ngoại vi. Alimemazin có tác dụng mạnh hơn terfenadin trong điều trị ngứa về đêm ở bệnh nhân chàm và vảy nến nhưng kém hiệu quả hơn nitrazepam, một chất an thần không có tác dụng kháng histamin.

Tác dụng kháng cholinergic ngoại vi của thuốc tương đối yếu, tuy nhiên đã thấy biểu hiện ở một số người bệnh đã dùng alimemazin (thí dụ: khô mồm, nhìn mờ, bí tiểu tiện, táo bón).

Alimemazin có tác dụng an thần do ức chế enzym histamin N-methyltransferase và do chặn các thụ thể trung tâm tiết histamin đồng thời với tác dụng trên các thụ thể khác, đặc biệt thụ thể serotoninergic. Tác dụng này cũng là cơ sở để dùng alimemazin làm thuốc tiêm mê.

Dược động học

Alimemazin được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Sau khi uống 15 - 20 phút, thuốc có tác dụng và kéo dài 6 - 8 giờ. Nồng độ alimemazin trong huyết tương đạt tối đa sau 3,5 giờ với dạng sirô và 4,5 giờ với dạng viên nén. Nửa đời thải trừ là 5 - 8 giờ; liên kết với protein huyết tương là 20 - 30%. Sinh khả dụng tương đối trung bình của viên nén so với sirô đạt khoảng 70%. Alimemazin chuyển hóa chủ yếu qua gan thành các chất chuyển hóa N-desalkyl chưa rõ hoạt tính và thải trừ qua thận dưới dạng các chất chuyển hóa sulfoxyd (70 - 80%, sau 48 giờ).

Chỉ định

Tiền mê trước phẫu thuật.

Đi ứng hô hấp (viêm mũi, hắt hơi, sổ mũi) và ngoài da (mày đay, ngứa).

Mất ngủ của trẻ em và người lớn.

Chống chỉ định

Người rối loạn chức năng gan hoặc thận, động kinh, bệnh Parkinson, suy giáp, u tuy thượng thận, bệnh nhược cơ, phì đại tuyến tiền liệt. Mẫn cảm với phenothiazin hoặc có tiền sử mắc bệnh glôcôm góc hẹp. Quá liều do barbituric, opiat và rượu.

Bệnh nhân bị hôn mê hoặc bệnh nhân đã dùng một lượng lớn các thuốc an thần TKTW.

Không dùng khi giảm bạch cầu, khi đã có đợt mất bạch cầu hạt.

Trẻ em dưới 2 tuổi, trẻ bị mất nước.

Thận trọng

Thận trọng khi dùng cho người cao tuổi, đặc biệt khi thời tiết rất nóng hoặc rất lạnh (gây nguy cơ tăng hoặc hạ nhiệt). Người cao tuổi rất dễ bị giảm huyết áp thể đứng, ngất, lú lẫn và triệu chứng ngoại tháp.

Cần báo cho người bệnh biết hiện tượng buồn ngủ trong những ngày đầu điều trị và khuyên họ không nên điều khiển xe và máy móc trong những ngày dùng thuốc.

Alimemazin có thể ảnh hưởng đến các thử nghiệm da với các dị nguyên. Tránh dùng rượu hoặc các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác.

Thận trọng với các bệnh nhân bị bệnh tim mạch, động kinh, hen, loét dạ dày hoặc viêm môn vị - tá tràng; tiền sử gia đình có hội chứng tử vong đột ngột ở trẻ sơ sinh.

Thận trọng khi dùng cho trẻ em có tiền sử ngừng thở khi ngủ.

Thời kỳ mang thai

Có thông báo alimemazin gây vàng da, và các triệu chứng ngoại tháp ở trẻ nhỏ mà người mẹ đã dùng thuốc này khi mang thai. Phải tránh dùng alimemazin cho người mang thai, trừ khi thấy thuốc xét thấy cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Alimemazin có thể bài tiết vào sữa mẹ, vì vậy không nên dùng thuốc cho người mẹ cho con bú hoặc phải ngừng cho con bú trong thời gian dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tần suất xảy ra tác dụng không mong muốn phụ thuộc vào liều và thời gian sử dụng, vào chỉ định điều trị.

Thường gặp, ADR > 1/100

Mệt mỏi, uể oải, đau đầu, chóng mặt nhẹ.

Khô miệng, đờm đặc.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Táo bón.

Bí tiểu.

Rối loạn điều tiết mắt.

Hiem gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu. Mất bạch cầu hạt thường xảy ra ở người bệnh nữ, giữa tuần thứ 4 và thứ 10 của đợt điều trị. Tuần hoàn: Hạ huyết áp, tăng nhịp tim.

Gan: Viêm gan vàng da do ứ mật.

Thần kinh: Triệu chứng ngoại tháp, bệnh Parkinson, bòn chòn, rối loạn trương lực cơ cấp, loạn động muộn; khô miệng có thể gây hại răng và men răng; các phenothiazin có thể làm giảm ngưỡng co giật trong bệnh động kinh.

Hô hấp: Nguy cơ ngừng hô hấp, thậm chí gây tử vong đột ngột đã gặp ở trẻ nhỏ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phản ứng ngoại tháp

Các phản ứng ngoại tháp do các phenothiazin gây ra thường chia ba loại chính: Tăng trương lực cơ, chứng đứng ngồi không yên và các dấu hiệu, triệu chứng Parkinson.

Hầu hết người bệnh bị rối loạn trương lực cơ đáp ứng nhanh với điều trị bằng thuốc chống Parkinson kháng cholinergic (ví dụ benzotropin, trihexyphenidyl) hoặc với diphenhydramin.

Các dấu hiệu và triệu chứng của chứng đứng ngồi không yên thường tự động thuyên giảm. Tuy nhiên nếu chứng này gây khó chịu, thường có thể kiểm soát chứng này bằng giảm liều thuốc hoặc dùng đồng thời một thuốc chống Parkinson kháng cholinergic, một benzodiazepin hoặc propranolol.

Triệu chứng Parkinson thường được kiểm soát bằng cách sử dụng phối hợp thuốc chống Parkinson kháng cholinergic. Tuy nhiên, các thuốc chống Parkinson chỉ được dùng khi thật cần thiết.

Hội chứng ác tính do thuốc an thần có thể xảy ra ở người bệnh sử dụng các dẫn chất phenothiazin hoặc các thuốc tâm thần khác. Hội chứng này có đặc trưng là tăng thân nhiệt, rối loạn ngoại tháp nặng (gồm cả tăng trương lực cơ xương), rối loạn nhận thức ở mức độ khác nhau (gồm trạng thái lờ đờ và hôn mê) trạng thái tâm trí thay đổi (bao gồm các phản ứng giảm trương lực) và thần kinh tự trị không ổn định (gồm các tác dụng trên tim mạch).

Điều trị hội chứng an thần ác tính là cần ngừng ngay phenothiazin, điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ, điều chỉnh cân bằng nước và điện giải, giữ mát cho người bệnh và duy trì chức năng thận, điều chỉnh những rối loạn tim mạch (ổn định huyết áp), ngăn chặn biến chứng hô hấp. Hiện nay chưa có thuốc đặc trị hội chứng này, mặc dù có sử dụng các loại thuốc sau đây: Dantrolen, bromocriptin, amantadin, levodopa, carbidopa, các tác nhân chẹn dẫn truyền thần kinh - cơ không khử cực (ví dụ pancuronium) ở một số người bệnh.

Các tác dụng huyệt học:

Mất bạch cầu hạt là tác dụng có hại hay gấp nhất khi dùng các dẫn chất phenothiazin.

Mặc dù tỉ lệ tác dụng không mong muốn xảy ra ở hệ máu thấp, nhưng tỉ lệ tử vong lại cao, do vậy, cân đánh giá định kỳ về huyệt học cho những người bệnh dùng phenothiazin dài ngày. Nếu có dấu hiệu hoặc triệu chứng rối loạn tạo máu như đau họng, sốt, mệt mỏi, nên ngừng dùng thuốc ngay.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Không dùng cho trẻ em dưới 2 tuổi. Liều được tính theo lượng alimemazin tartrat; nếu có quy đổi ra lượng alimemazin.

1,25 mg alimemazin tartrat tương đương với khoảng 1,0 mg alimemazin.

Liều lượng:

Chữa mày đay, sẩn ngứa:

Người lớn: 10 mg/lần, 2 hoặc 3 lần một ngày; thậm chí tới 100 mg một ngày trong những trường hợp dài đằng khó chữa.

Người cao tuổi nên giảm liều: 10 mg/lần, ngày dùng 1 - 2 lần.

Trẻ em trên 2 tuổi: 2,5 - 5 mg/lần, ngày 3 - 4 lần.

Tuy thuốc chống chỉ định cho trẻ em dưới 2 tuổi nhưng mức liều 250 microgam/kg/lần (tối đa 2,5 mg), 3 - 4 lần/ngày được Dược thư Anh (BNFC) khuyến cáo dùng cho trẻ từ 6 tháng đến 2 tuổi, nhưng phải do bác sĩ chuyên khoa chỉ định và điều trị.

Trước đây ở Hoa Kỳ liều dùng thấp hơn và được tính theo alimemazin base. Người lớn dùng 2,5 mg/lần, 4 lần/ngày. Trẻ em trên 3 tuổi dùng liều 2,5 mg vào ban đêm hoặc 3 lần/ngày. Tuy nhiên, hiện nay chế phẩm này không còn được lưu hành ở Hoa Kỳ.

Dùng trước khi gây mê:

Người lớn tiêm 25 - 50 mg (1 - 2 ống tiêm), một lần trước khi phẫu thuật 1 - 2 giờ.

Trẻ em 2 - 7 tuổi: Uống liều cao nhất là 2 mg/kg thể trọng, một lần trước khi gây mê 1 - 2 giờ.

Dùng với tác dụng kháng histamin, kháng ho:

Người lớn uống 5 - 40 mg/ngày, chia nhiều lần.

Trẻ em uống 0,5 - 1 mg/kg thể trọng/ngày, chia nhiều lần.

Dùng để gây ngủ:

Người lớn 5 - 20 mg, uống trước khi đi ngủ.

Trẻ em 0,25 - 0,5 mg/kg thể trọng/ngày, uống trước khi đi ngủ. Có thể dùng liều 30 đến 60 mg (6 mg/kg thể trọng) để điều trị chứng tinh giắc giữa đêm nghiêm trọng ở trẻ.

Điều chỉnh liều cho người cao tuổi

Mặc dù không có hướng dẫn cụ thể cho việc điều chỉnh liều cho người cao tuổi nhưng cần thận trọng khi sử dụng do người cao tuổi có nguy cơ gặp các tác dụng phụ cao hơn. Nên bắt đầu điều trị với mức liều thấp hơn.

Tương tác thuốc

Tác dụng ức chế thần kinh trung ương của thuốc này sẽ mạnh lên do rượu, thuốc ngủ barbituric và các thuốc an thần khác. Ức chế hô hấp cũng đã xảy ra khi dùng phối hợp các thuốc này. Tác dụng hạ huyết áp của các thuốc chống tăng huyết áp, đặc biệt là các thuốc chẹn thụ thể alpha - adrenergic tăng lên khi dùng phối hợp với các dẫn chất phenothiazin.

Tác dụng kháng cholinergic của các phenothiazin tăng lên khi phối hợp với các thuốc kháng cholinergic khác, dẫn tới táo bón, say nồng...

Các thuốc kháng cholinergic có thể làm giảm tác dụng chống loạn thần của các phenothiazin.

Các phenothiazin đối kháng với tác dụng trị liệu của amphetamine, levodopa, clonidin, guanethidin, epinephrin.

Một số thuốc ngăn cản sự hấp thu của phenothiazin là các antacid, các thuốc chữa Parkinson, lithi.

Liều cao alimemazin làm giảm đáp ứng với các tác nhân hạ đường huyết. Không được dùng epinephrin cho trường hợp dùng quá liều alimemazin.

Tăng độc tính trên tim khi dùng cùng cisaprid, grepafloxacin, isradipin, levomethadyl, moxifloxacin, octreotide, pentamidin.

Hầu hết các tương tác thuốc ở trên là lý thuyết và thường không gây nguy hiểm.

Mặc dù hầu hết người bệnh dùng lithi phối hợp với phenothiazin không thấy tác dụng có hại, nhưng có trường hợp loạn động, tăng triệu chứng ngoại tháp, hội chứng não cấp đã xảy ra, đặc biệt khi dùng liều cao lithi. Những người bệnh dùng thuốc phối hợp như vậy cần được theo dõi các tác dụng có hại về thần kinh. Phải ngừng điều trị ngay nếu xuất hiện các triệu chứng như trên.

Khi dùng các phenothiazin phối hợp với levodopa, tác dụng chống Parkinson của levodopa có thể bị ức chế do chẹn thụ thể dopamin ở não. Levodopa không có hiệu quả trong các hội chứng Parkinson do phenothiazin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản tốt nhất là trong khoảng 15 đến 30 °C, trừ khi có chỉ dẫn đặc biệt của nhà sản xuất. Bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng. Không để các sirô ở chỗ đông lạnh.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng quá liều các dẫn chất phenothiazin là: Buồn ngủ hoặc rối loạn ý thức, hạ huyết áp, tăng nhịp tim, biến đổi điện tâm đồ, loạn nhịp thất và hạ thân nhiệt. Các phản ứng ngoại tháp trầm trọng có thể xảy ra.

Nếu phát hiện được sớm (trước 6 giờ, sau khi uống quá liều), tốt nhất nên rửa dạ dày. Phương pháp gây nôn hầu như không được sử dụng. Có thể cho dùng than hoạt. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Cần điều trị hỗ trợ. Giãn mạch toàn thể có thể dẫn đến trụy tim mạch; nâng cao chân người bệnh có thể có hiệu quả, trong trường hợp nặng, làm tăng thể tích tuần hoàn bằng tiêm tĩnh mạch dịch truyền là cần thiết; các dịch truyền cần được làm ấm trước khi

dùng để tránh chứng hạ thân nhiệt trầm trọng thêm.

Các tác nhân gây tăng co cơ như dopamin có thể dùng trong trường hợp không giải quyết được trụy tim - mạch bằng dịch truyền. Thường không dùng các thuốc gây co mạch ngoại vi, tránh dùng epinephrin.

Loạn nhịp nhanh thất hoặc thất thường đáp ứng khi thân nhiệt trở lại bình thường và rối loạn tuần hoàn hoặc chuyển hóa được điều chỉnh. Nếu vẫn tiếp diễn hoặc đe dọa tính mạng, có thể dùng thuốc chống loạn nhịp. Tránh dùng lignocain hoặc thuốc chống loạn nhịp có tác dụng kéo dài.

Khi bị ức chế thần kinh trung ương nặng, cần phải hỗ trợ hô hấp. Các phản ứng loạn trương lực cơ nặng thường đáp ứng với procyclidin (5 - 10 mg) hoặc orphenadrin (20 - 40 mg) tiêm bắp hoặc tĩnh mạch. Tình trạng co giật cần điều trị bằng tiêm tĩnh mạch diazepam.

Hội chứng ác tính do thuốc an thần cần được điều trị bằng giữ mát cho người bệnh và có thể dùng dantrolen natri.

Thông tin qui chế

Alimemazin 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

Acezin DHG; Aginmezin; Aligic; Atheren; Euvilen; Meyeralene; Pemazin; Spidextan; Tamerlane; Tanasolene; Teremazin; Thegaline; Thelargen; Thelergil; Thelizin; Thémaxtene; Themogene; Thenadin; Theralene; Theratussine; Tusalene; Tuxsinal.

ALOPURINOL

Tên chung quốc tế: Allopurinol.

Mã ATC: M04AA01.

Loại thuốc: Thuốc chống gút.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 100 mg, 300 mg.

Lọ bột allopurinol natri 500 mg (để pha dung dịch truyền tĩnh mạch).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Alopurinol và chất chuyên hóa oxipurinol làm giảm sản xuất acid uric do ức chế xanthin oxidase là enzym chuyển hypoxanthin thành xanthin và chuyển xanthin thành acid uric. Do đó allopurinol làm giảm nồng độ acid uric cá trong huyết thanh và trong nước tiểu. Nồng độ xanthin oxidase không thay đổi khi dùng allopurinol kéo dài. Alopurinol cũng làm tăng tái sử dụng hypoxanthin và xanthin để tổng hợp acid nucleic và nucleotid, kết quả làm tăng nồng độ nucleotid dẫn tới ức chế ngược lần nữa tổng hợp purin. Nồng độ acid uric trong huyết thanh thường giảm có ý nghĩa trong vòng 2 - 3 ngày sau khi dùng thuốc, đạt nồng độ thấp nhất sau 1 - 3 tuần điều trị và trở lại giá trị như trước khi điều trị sau khi ngừng thuốc 1 - 2 tuần. Lượng purin nước tiểu bình thường hầu như hoàn toàn là acid uric, nhưng sau khi điều trị bằng alopurinol, nước tiểu thải ra acid uric, xanthin và hypoxanthin, mỗi chất này có độ tan riêng rẽ. Như vậy nguy cơ bài niệu tinh thể giảm, nguy cơ này càng giảm nếu kiềm hoá nước tiểu.

Do làm giảm nồng độ của acid uric cá trong huyết thanh và nước tiểu ở dưới giới hạn độ tan, alopurinol ngăn ngừa hoặc làm giảm sự lắng đọng urat, do đó ngăn ngừa sự xảy ra hoặc tiến triển của cả viêm khớp trong bệnh gút và bệnh thận do urat. Ở bệnh nhân bị gút mạn tính, alopurinol có thể ngăn ngừa hoặc làm giảm sự hình

thành sạn urat (hạt tophi) và các thay đổi mạn tính ở khớp. Sau vài tháng điều trị, làm giảm tần suất của các cơn gút cấp, làm giảm nồng độ urat trong nước tiểu, ngăn ngừa hoặc giảm sự hình thành của sỏi acid uric hoặc calci oxalat ở thận.

Alopurinol không có tác dụng giảm đau và chống viêm nên không dùng trong điều trị các đợt gút cấp. Thuốc có thể làm viêm kéo dài và nặng lên trong đợt cấp. Alopurinol có thể làm tăng tần suất các đợt cấp trong 6 - 12 tháng đầu điều trị, ngay cả khi đã duy trì được nồng độ urat huyết thanh bình thường hoặc gần bình thường. Do đó, cần phải cho colchicin liều dự phòng đồng thời trong 3 - 6 tháng đầu liệu pháp alopurinol. Mặc dù vậy, cơn cấp vẫn có thể xảy ra, nhưng cơn ngắn hơn và nhẹ hơn. Vẫn phải tiếp tục điều trị alopurinol, không thay đổi liều. Alopurinol không được dùng trong tăng acid uric máu không có triệu chứng.

Gần đây, alopurinol được dùng để ngăn chặn sự phát triển của các gốc tự do superoxid (stress oxy hoá) trong một số phẫu thuật về tim, đã có một số kết quả. Alopurinol liều thấp cũng đã được đưa vào một số phác đồ úc chế miễn dịch trong ghép thận hoặc là thành phần của dung dịch bảo quản thận. Alopurinol được phối hợp với pentavalent antimony để điều trị bệnh leishmania nội tạng. Alopurinol có tác dụng chống đơn bào và được dùng trong bệnh Leishmania và bệnh do trypanosoma châu Mỹ.

Dược động học

Sau khi uống, khoảng 80 - 90% liều uống được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 2 - 6 giờ ở liều thường dùng. Khoảng 70 - 76% alopurinol được chuyển hóa chủ yếu ở gan thành oxipurinol. Alopurinol và oxipurinol không gắn với protein huyết tương.

Sau khi uống một liều 300 mg, nồng độ cao nhất trong huyết tương của alopurinol khoảng 2 - 3 microgam/ml và của oxipurinol khoảng 5 - 6,5 microgam/ml, có thể tăng lên đến 30 - 50 microgam/ml ở bệnh nhân suy thận.

Nửa đời trong huyết tương của alopurinol khoảng 1 - 3 giờ, của oxipurinol khoảng 12 - 30 giờ, kéo dài rõ rệt ở bệnh nhân suy thận. Cả alopurinol và oxipurinol được liên hợp thành dạng ribonucleosid tương ứng của chúng.

Thải trừ chủ yếu qua thận nhưng thải chậm do oxipurinol được tái hấp thu ở ống thận. Khoảng 70% liều dùng hàng ngày được thải trừ trong nước tiểu là oxipurinol và tới 10% là alopurinol. Dùng kéo dài có thể thay đổi tỉ lệ này, vì alopurinol úc chế chuyển hóa của chính nó. Phần còn lại của liều dùng được thải trừ qua phân. Cả alopurinol và oxipurinol được tìm thấy trong sữa mẹ.

Chỉ định

Điều trị lâu dài tăng acid uric máu do viêm khớp gút mạn tính.

Bệnh sỏi thận do acid uric (kèm theo hoặc không kèm theo viêm khớp do gút).

Điều trị sỏi calci oxalat tái phát ở nam có bài tiết urat trong nước tiểu trên 800 mg/ngày và 750 mg/ngày.

Tăng acid uric máu khi dùng hóa trị liệu điều trị ung thư trong bệnh bạch cầu, lympho, u ác tính đặc.

Chống chỉ định

Gút cấp (nếu có đợt gút cấp xảy ra trong khi đang dùng alopurinol, vẫn tiếp tục dùng alopurinol và điều trị đợt cấp riêng rẽ).

Tăng acid uric huyết đơn thuần không có triệu chứng.

Mẫn cảm với alopurinol.

Thận trọng

Điều trị nên ngừng ngay lập tức nếu có bất kỳ phản ứng nào ở da hoặc các dấu hiệu khác của sự mẫn cảm. Không dùng lại thuốc ở những bệnh nhân đã mẫn cảm với thuốc.

Theo dõi thường xuyên chức năng gan, thận, máu. Giám liều ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận. Lưu ý những bệnh nhân đang điều trị bệnh tăng huyết áp, suy tim hoặc đái tháo đường, người cao tuổi vì cũng có thể có suy thận.

Để giảm nguy cơ lắng đọng xanthin ở thận, phải đảm bảo uống mỗi ngày 2 - 3 lít nước.

Thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc vì thuốc có thể gây buồn ngủ.

Lúc đầu nồng độ urat và acid uric trong huyết tương có thể tăng do hòa tan các tinh thể lắng đọng, điều này có thể gây ra hoặc làm nặng thêm đợt gút cấp, do đó không bắt đầu dùng alopurinol cho đến khi đợt gút cấp đã giảm hoàn toàn. Điều trị nên bắt đầu với liều thấp, tăng từ từ. Dùng colchicin hoặc thuốc chống viêm không steroid (nhưng không dùng aspirin hoặc salicylat) từ khi bắt đầu dùng alopurinol và tiếp tục cho đến ít nhất 1 tháng sau khi tình trạng tăng acid uric máu đã được điều chỉnh về bình thường, thường là trong 3 tháng.

Thời kỳ mang thai

Mặc dù không có những nghiên cứu có kiểm chứng và đầy đủ về sử dụng alopurinol ở phụ nữ có thai nhưng đã thấy quái thai trên chuột khi dùng alopurinol tiêm màng bụng liều 50 mg/kg hoặc 100 mg/kg vào các ngày 10 hoặc 13 của thời kì có thai. Alopurinol chỉ nên dùng trong thời kì có thai khi thật sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Alopurinol và oxipurinol được phân bố vào trong sữa mẹ, phải dùng thận trọng ở phụ nữ cho con bú. Mặc dù oxipurinol được tìm thấy trong huyết tương của trẻ bú mẹ, nhưng không có tác dụng không mong muốn nào được ghi nhận ở trẻ bú mẹ mà người mẹ đã được điều trị bằng alopurinol trong 6 tuần. Alopurinol được xem như dùng được ở những người mẹ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR thông thường nhất của alopurinol là nổi ban trên da. Các ban thường là dát sần hoặc ngứa, thỉnh thoảng là ban xuất huyết. Các phản ứng mẫn cảm trầm trọng hơn có thể xảy ra bao gồm ban tróc vảy, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc. Vì vậy, phải ngừng alopurinol ngay lập tức nếu ban xảy ra. Phản ứng quá mẫn có thể nặng, thậm chí gây tử vong, đặc biệt có nguy cơ cao ở những bệnh nhân suy gan hoặc thận.

Bệnh nhân gút có thể bị tăng các đợt gút cấp khi bắt đầu điều trị bằng alopurinol, thường giảm sau vài tháng.

Thường gặp, ADR > 1/100

Các phản ứng ngoài da: Ban, dát sần, ngứa, viêm da tróc vảy, mày đay, ban đỏ, eczema, xuất huyết.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Gan: Tăng phosphatase kiềm, AST, ALT, gan to có hồi phục, phá hủy tế bào gan, viêm gan, suy gan, tăng bilirubin máu, vàng da.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng quá mẫn nặng, sốt, ớn lạnh, toát mồ hôi, khó chịu, bong móng, liken phẳng, phù mặt, phù da, rụng tóc, chảy máu cam.

Máu: Giảm bạch cầu hoặc tăng bạch cầu, tăng bạch cầu ura eosin, chứng mẩn bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, xuất huyết, úc chế tủy xương, đông máu trong mạch rải rác, bệnh hạch bạch huyết, thiếu máu không tái tạo, thiếu máu tan máu.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy, táo bón, đầy hơi, tắc nghẽn ruột, viêm trực tràng, rối loạn vị giác, viêm miệng, khó tiêu, chán ăn, viêm dạ dày, chảy máu đường tiêu hóa, viêm tụy xuất huyết, sưng tuyến nước bọt, phù lưỡi.

Xương khớp: Đau khớp.

Mắt: Đục thủy tinh thể, viêm dây thần kinh thị giác, rối loạn thị giác.
Thần kinh: Bệnh thần kinh ngoại biên, viêm dây thần kinh, dị cảm, đau đầu, cơn co giật, động kinh, giật cơ, giảm trương lực, kích động, thay đổi tình trạng tâm thần, nhồi máu não, hôn mê, loạn trương lực cơ, liệt, run, ngủ gà, chóng mặt, trầm cảm, lẩn lộn, mất ngủ, suy nhược.

Nội tiết: Chứng vú to ở nam.

Tim mạch: Tăng huyết áp.

Tiết niệu: Suy thận.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải ngừng ngay alopurinol khi thấy xuất hiện ban ở da, kèm theo các triệu chứng dị ứng nặng hơn, nhất là ở người có tổn thương thận hoặc đang dùng thuốc lợi tiểu thiazid. Khi dùng alopurinol lâu dài phải chú ý đến tương tác thuốc.

Điều trị phản ứng quá mẫn bằng glucocorticoid, các phản ứng nặng phải dùng kéo dài. Ở một số bệnh nhân, nếu bị phản ứng da nhẹ có thể dùng lại thuốc một cách thận trọng với liều thấp, nhưng phải ngừng ngay lập tức và vĩnh viễn nếu phản ứng xuất hiện lại.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Alopurinol dùng đường uống hoặc đường truyền tĩnh mạch. Đường truyền tĩnh mạch chỉ dùng khi không dung nạp được bằng đường uống. Liều dùng của alopurinol khác nhau tùy theo mức độ bệnh và phải điều chỉnh theo đáp ứng và dung nạp của người bệnh.

Liều lượng:

Bệnh gút: Liều khởi đầu mỗi ngày 100 mg, uống ngay sau khi ăn, tăng dần sau mỗi tuần thêm 100 mg, đến khi nồng độ urat trong huyết thanh giảm xuống 0,36 mmol/lít (6 mg/100 ml) hoặc thấp hơn hoặc cho tới khi đạt tới liều tối đa khuyến cáo 800 mg. Liều thường dùng mỗi ngày ở người lớn trong trường hợp bệnh nhẹ là 200 - 300 mg/ngày, gút có sạn urat (tophi) trung bình là 400 - 600 mg/ngày. Liều đên 300 mg uống một lần trong ngày, liều trên 300 mg phải chia nhiều lần để giảm nguy cơ kích ứng dạ dày. Duy trì uống đủ nước để phòng ngừa lắng đọng xanthin ở thận. Sau khi nồng độ urat huyết thanh đã được kiểm soát, có thể giảm liều. Liều duy trì trung bình ở người lớn là 300 mg/ngày và liều tối thiểu có tác dụng là 100 - 200 mg/ngày. Phải dùng alopurinol liên tục, ngừng thuốc có thể dẫn đến tăng nồng độ urat huyết thanh.

Khi alopurinol được thêm vào phác đồ điều trị có colchicin, thuốc bài acid uric niệu, và/hoặc thuốc chống viêm, cần phải có một thời gian chuyển tiếp vài tháng trước khi các thuốc đó có thể ngừng. Trong thời gian này các thuốc phải cho đồng thời, và liều lượng alopurinol được điều chỉnh cho tới khi nồng độ urat trong huyết thanh bình thường và không còn cơn gút cấp trong vài tháng. Khi ngừng các thuốc bài acid uric niệu, phải giảm dần liều trong vài tuần.

Tăng acid uric máu do hóa trị liệu ung thư: Phòng bệnh thận cấp do acid uric khi dùng hóa trị liệu điều trị một số bệnh ung thư, người lớn dùng alopurinol mỗi ngày 600 - 800 mg, trong 2 - 3 ngày trước khi bắt đầu điều trị ung thư. Trong tăng acid uric máu thứ phát do ung thư hoặc hóa trị liệu ung thư, liều duy trì của alopurinol tương tự liều dùng trong bệnh gút và được điều chỉnh theo đáp ứng của người bệnh.

Trẻ em: Sử dụng alopurinol ở trẻ em chủ yếu là trong tăng acid uric máu do hóa trị liệu ung thư hoặc rối loạn enzym, hội chứng Lesch - Nyhan (hội chứng rối loạn chuyển hóa purin). Trẻ em dưới 15 tuổi: Mỗi ngày uống 10 - 20 mg/kg, tối đa 400 mg/ngày. Sau 48 giờ điều trị, phải điều chỉnh liều theo đáp ứng của người bệnh.

Truyền tĩnh mạch: Alopurinol natri pha trong natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%. Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi: 200 - 400 mg/m²/

ngày, tối đa 600 mg/m²/ngày (liều cao hơn 600 mg cũng không có tác dụng hơn). Trẻ em từ 10 tuổi trở xuống: 200 mg/m²/ngày. Cách pha dung dịch truyền tĩnh mạch: Lọ bột alopurinol natri 500 mg pha trong 25 ml nước cát pha tiêm, thành dung dịch chứa 20 mg alopurinol/ml. Hòa loãng tiếp với dung dịch pha tiêm natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% để đạt nồng độ cuối cùng không quá 6 mg alopurinol/ml.

Sỏi thận calci oxalat tái phát: Ở bệnh nhân có tăng acid uric niệu: liều khởi đầu mỗi ngày 200 - 300 mg, điều chỉnh liều tăng hoặc giảm dựa vào sự kiểm soát acid uric niệu/24 giờ.

Người suy thận: Phải giảm liều alopurinol theo độ thanh thải creatinin (creatinin clearance)

Đường uống: Liều khởi đầu: Cl_{cr}: 10 - 20 ml/phút: 200 mg mỗi ngày; Cl_{cr} < 10 ml/phút: không quá 100 mg mỗi ngày. Bệnh nhân suy thận nặng: 100 mg mỗi ngày hoặc mỗi lần 300 mg, hai lần mỗi tuần (có thể dùng liều thấp hơn và/hoặc khoảng cách liều dài hơn). Liều duy trì:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng
0	100 mg mỗi 3 ngày
10	100 mg mỗi 2 ngày
20	100 mg mỗi ngày
40	150 mg mỗi ngày
60	200 mg mỗi ngày
80	250 mg mỗi ngày

Đường truyền tĩnh mạch:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng
10 - 20	200 mg mỗi ngày
3 - 10	100 mg mỗi ngày
< 3	100 mg, khoảng cách liều dài hơn (cách 2 - 3 ngày/lần).

Tương tác thuốc

Các thuốc có thể làm tăng nồng độ acid uric như aspirin và các salicylat, có thể làm giảm tác dụng của alopurinol, tránh dùng khi có tăng acid uric máu và gút.

Dùng alopurinol cùng các thuốc làm tăng nồng độ urat trong huyết thanh như một số thuốc lợi niệu, pyrazinamid, diazoxid, rượu và mecamylamin có thể tăng liều alopurinol.

Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin (ức chế ACE): Tăng phản ứng quá mẫn và có thể cả các tác dụng không mong muốn khác khi dùng cùng alopurinol, đặc biệt ở bệnh nhân suy thận.

Thuốc chống ung thư: Alopurinol ức chế chuyển hóa của azathioprin và mercaptopurin, làm tăng độc tính của những thuốc này, đặc biệt ức chế tuy xương. Liều khởi đầu của các thuốc chống ung thư phải giảm từ 25 - 33% so với liều dùng thông thường, sau đó điều chỉnh liều theo đáp ứng của bệnh nhân và độc tính của thuốc.

Dùng đồng thời alopurinol với cyclophosphamid có thể làm tăng độc tính ức chế tuy xương của cyclophosphamid.

Dùng đồng thời alopurinol với tamoxifen có thể tăng độc với gan. Khi dùng alopurinol với pentostatin, có thể gây viêm mạch dị ứng, dẫn đến tử vong, vì vậy không dùng phối hợp 2 thuốc này.

Dùng đồng thời allopurinol và cyclosporin gây tăng nồng độ cyclosporin trong máu. Phải theo dõi nồng độ cyclosporin trong máu và điều chỉnh liều cyclosporin.

Các thuốc chống đông máu: Allopurinol ức chế chuyển hóa qua gan của dicumarol, làm tăng thời gian bán thải của thuốc này. Phải theo dõi tác dụng chống đông máu và thời gian prothrombin ở những bệnh nhân dùng đồng thời allopurinol và dicumarol.

Ampicilin hoặc amoxicilin dùng đồng thời với allopurinol làm tăng tần suất ban ngoài da.

Các thuốc chống gút: Benzbromarone khi dùng với allopurinol làm giảm khoảng 40% nồng độ oxipurinol trong huyết tương, có thể do tăng thải trừ oxipurinol qua thận, mặc dù nồng độ của allopurinol không bị ảnh hưởng. Phối hợp 2 thuốc trên sẽ làm giảm nồng độ acid uric trong huyết thanh tốt hơn khi dùng allopurinol riêng rẽ. Probenecid làm giảm thanh thải của allopurinol ribosid đường uống. Sự phối hợp 2 thuốc này có tác dụng làm hạ acid uric máu tốt hơn dùng các thuốc riêng rẽ.

Thuốc lợi niệu: Thiazid và acid ethacrynic dùng cùng allopurinol có thể làm tăng nồng độ oxipurinol trong huyết thanh, do đó làm tăng nguy cơ độc tính nghiêm trọng của allopurinol, bao gồm các phản ứng quá mẫn (đặc biệt ở bệnh nhân giảm chức năng thận). Tuy nhiên allopurinol được dùng an toàn với thiazid để làm giảm sự tăng acid uric máu gây ra do thuốc lợi niệu. Theo dõi chức năng thận và điều chỉnh liều allopurinol ở bệnh nhân dùng đồng thời allopurinol và thiazid.

Clopropamid: Allopurinol và clopropamid gây ra tác dụng không mong muốn ở gan - thận, lưu ý khi dùng đồng thời 2 thuốc này. Allopurinol hoặc các chất chuyển hóa của nó có thể cạnh tranh bài tiết ở ống thận với clopropamid, phải quan sát các dấu hiệu của hạ glucose huyết quá mức (đặc biệt ở bệnh nhân suy thận).

Dùng đồng thời cotrimoxazol với allopurinol có thể gây giảm số lượng tiêu cầu.

Độ ổn định và bảo quản

Dạng viên bảo quản trong lọ kín ở nhiệt độ 15 - 30 °C, chỗ khô, tránh ánh sáng.

Bột allopurinol natri để pha dung dịch truyền tĩnh mạch: Sau khi pha xong bảo quản ở nhiệt độ 20 - 25 °C, tránh đông lạnh, dùng trong vòng 10 giờ sau khi pha.

Tương kỵ

Allopurinol natri dung dịch 3 mg/ml trong natri clorid 0,9% tương kỵ với amikacin sulfat, amphotericin B, carmustine, cefotaxim natri, clormethine hydrochloride, clorpromazine hydrochloride, cimetidine hydrochloride, clindamycin phosphate, cytarabine, dacarbazine, daunorubicin hydrochloride, diphenhydramine hydrochloride, doxorubicin hydrochloride, doxycycline hyclate, droperidol, floxuridine, gentamicin sulfate, haloperidol lactate, hydroxyzine hydrochloride, idarubicin hydrochloride, imipenem và cilastatin natri, methylprednisolone, natri succinate, metoclopramide hydrochloride, minocycline hydrochloride, nalbuphine hydrochloride, netilmicin sulfate, ondansetron hydrochloride, pethidine hydrochloride, prochlorperazine edisilate, promethazine hydrochloride, natri bicarbonate, streptozocin, tobramycin sulfate và vinorelbine tartrate.

Quá liều và xử trí

Nhớ thuốc ngay lập tức. Rửa dạ dày nếu uống lượng thuốc lớn. Có thể thâm phân máu hoặc thâm phân màng bụng.

Theo dõi chức năng thận và xét nghiệm nước tiểu nếu nghi ngờ ngộ độc mạn (hình thành sói). Chỉ điều trị triệu chứng khi có phản ứng có hại của thuốc. Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

Chăm sóc hỗ trợ, duy trì đủ nước.

Thông tin qui chế

Allopurinol 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

Alloflam; Allopsel; Allorin; Alurinol; Apuric; Darinol 300; Deuric; Hypolluric; Korea united allopurinol; Menston; Milurit; NDC-Allopurinol 300; Osarinol; Sadapron; Zalrinol; Zuryk.

ALPHA TOCOPHEROL (Vitamin E)

Tên chung quốc tế: Alpha tocopherol.

Mã ATC: A11HA03.

Loại thuốc: Vitamin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Đơn vị: 1 dvqt là hoạt tính của 1 mg chế phẩm chuẩn của dl-alpha tocopheryl acetate. Theo đó, d-alpha tocopherol có hiệu lực là 1,49 dvqt/mg; dl-alpha tocopherol là 1,1 dvqt/mg; d-alpha tocopheryl acetate là 1,36 dvqt/mg; d-alpha tocopheryl succinate là 1,21 dvqt/mg; dl-alpha tocopheryl succinate là 0,89 dvqt/mg.

Đối với mục đích dinh dưỡng, hoạt tính vitamin E hiện nay được tính theo đương lượng alpha tocopherol (α -TE: α -tocopherol equivalent). Một α -TE là hoạt tính của: 1 mg d-alpha tocopherol (alpha tocopherol tự nhiên); 1,4 mg dl-alpha tocopherol; 1,1 mg d-alpha tocopheryl acetate; 1,5 mg dl-alpha tocopheryl acetate; 1,2 mg d-alpha tocopheryl succinate; 1,7 mg dl-alpha tocopheryl succinate.

Dạng dùng:

Viên nén 100 dvqt; 200 dvqt; 400 dvqt; 500 dvqt; 600 dvqt; 1000 dvqt. Viên nang 100 dvqt; 200 dvqt; 400 dvqt; 500 dvqt; 600 dvqt; 1000 dvqt. Viên nang dạng phân tán trong nước: 100 dvqt, 200 dvqt; 400 dvqt. Viên nén hoặc viên bao đường 10, 50, 100 và 200 mg dl-alpha tocopheryl acetate.

Nang 200 mg, 400 mg, 600 mg.

Thuốc mỡ 5 mg/1 g.

Thuốc tiêm dung dịch dầu 30, 50, 100 hoặc 300 mg/ml, tiêm bắp.

Thuốc tiêm dung dịch dầu 50 dvqt/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vitamin E là một thuật ngữ chung để chỉ một số các hợp chất thiên nhiên và tổng hợp. Nhóm chất quan trọng nhất là tocopherol, trong đó alpha tocopherol có hoạt tính mạnh nhất, được phân bố rộng rãi trong tự nhiên và chủ yếu được sử dụng trong điều trị; các chất khác của nhóm tocopherol gồm beta, gamma và delta tocopherol, nhưng những chất này không dùng trong điều trị. Nhóm hợp chất khác có hoạt tính vitamin E là các tocotrienol.

Alpha tocopherol có trong tự nhiên dưới dạng đồng phân d (d-alpha tocopherol) có hoạt tính mạnh hơn dạng đồng phân dl (dl-alpha tocopherol) của alpha tocopherol tổng hợp.

Vitamin E là một vitamin tan trong dầu mỡ, phân bố rộng rãi trong thức ăn. Nguồn vitamin E giàu nhất là dầu thực vật, đặc biệt là dầu mầm lúa mì, dầu hướng dương, dầu hạt bông; ngũ cốc và trái cây cũng là nguồn giàu vitamin E. Lượng vitamin E trong thức ăn bị mất đi là do quá trình bảo quản và nấu nướng. Nhu cầu hàng ngày về vitamin E khoảng 4 - 15 mg.

Thiếu vitamin E rất hiếm, chỉ xảy ra ở những người không có khả năng hấp thu vitamin E hoặc mắc 1 số bệnh di truyền ngăn cản duy trì nồng độ bình thường vitamin E trong máu.

Chức năng sinh học chính xác của vitamin E chưa được biết đầy đủ ở người. Vitamin E được coi là một chất chống oxy hoá. Vitamin E ngăn chặn sự oxy hoá các acid béo cao phân tử chưa bão hoà (các acid này là thành phần của màng tế bào, phospholipid và lipoprotein huyết tương) cũng như các chất nhạy cảm với oxy khác như vitamin A và acid ascorbic (vitamin C). Các gốc tự do sinh ra do nhiều quá trình phản ứng trong tế bào có khả năng gây tác hại cho màng tế bào, protein và acid nucleic, dẫn đến rối loạn chức năng và gây bệnh cho tế bào. Vitamin E phản ứng với các gốc tự do, làm mất các gốc peroxyl (gốc peroxyl phản ứng với vitamin E nhanh gấp 1000 lần so với các acid béo cao phân tử chưa bão hoà). Trong quá trình phản ứng, vitamin E không tạo thêm gốc tự do khác.

Do tính chất chống oxy hoá của vitamin E, đã có nhiều công trình nghiên cứu dùng vitamin E để làm giảm nhẹ chứng mất trí nhớ của bệnh Alzheimer sớm hoặc do lão hoá, bệnh thoái hoá hoàng diêm liên quan đến tuổi tác, ung thư, xơ cứng động mạch, bệnh mạch vành, đục thuỷ tinh thể... nhưng đến nay chưa được chứng minh hiệu quả rõ ràng. Một số nhà lâm sàng đã điều trị để làm giảm nguy cơ thoái hoá hoàng diêm liên quan đến tuổi tác như sau: Liều vitamin C 500 mg/ngày kết hợp với beta caroten 15 mg/ngày, vitamin E 400 mg/ngày và kẽm (dạng kẽm oxyd) 80 mg/ngày. Bệnh Alzheimer và bệnh động mạch vành: Liều từ 200 - 800 dvqt/ngày. Tuy nhiên hiện tại vẫn chưa đủ dữ liệu chứng minh hiệu quả điều trị của thuốc đối với các bệnh này và cần lưu ý liều 400 mg/ngày trên có thể làm tăng tỷ lệ tử vong. *In vitro*, vitamin E còn có tác dụng ngăn chống tan hồng cầu do các chất oxy hoá và làm tăng đáp ứng miễn dịch ở người cao tuổi khoẻ mạnh, làm giảm kết tủa tiểu cầu.

Dược động học

Hấp thu: Để vitamin E hấp thu qua đường tiêu hóa, mật và tuyến tụy phải hoạt động bình thường. Lượng vitamin E hấp thu giảm khi liều dùng tăng lên. Khoảng 20 - 60% vitamin được hấp thu từ nguồn thức ăn. Ở người bệnh bị hội chứng hấp thu kém và trẻ em non nhẹ cân, hấp thu vitamin E có thể giảm đi rất nhiều. Chế phẩm dạng phân tán trong nước có thể hấp thu qua ruột tốt hơn so với chế phẩm dạng dầu.

Phân bố: Thuốc vào máu qua vi thể dường chấp trong bạch huyết rồi được vận chuyển tới gan. Vitamin E được tiết ra từ gan dưới dạng lipoprotein tỷ trọng thấp (VLDL) và nồng độ vitamin E trong huyết tương phụ thuộc vào sự tiết này. Chỉ 1 dạng đồng phân lập thể R- α -tocopherol được gan tái xuất tiết nhờ vào ái lực của alpha tocopherol đối với protein vận chuyển α -tocopherol của gan (α -TTP: α -tocopherol transfer protein). Vitamin E sau đó được phân bố rộng rãi vào tất cả các mô và dự trữ ở mô mỡ. Nồng độ bình thường của tocoferol trong huyết tương là 6 - 14 microgam/ml. Nồng độ vitamin E trong huyết tương dưới 5 microgam/ml hoặc dưới 800 microgam vitamin E/g lipid trong huyết tương trong vài tháng được xem như là phản ánh sự thiếu hụt vitamin E. Sau khi uống vitamin E liều cao, nồng độ tocopherol trong huyết tương có thể bị cao lên trong 1 - 2 ngày. Tổng dự trữ vitamin E trong cơ thể ước lượng 3 - 8 g và có thể đáp ứng được nhu cầu cơ thể trong 4 năm hoặc hơn khi chế độ ăn nghèo vitamin. Alpha tocopherol phân bố vào mắt, đạt được nồng độ cao hơn ở vùng giác mạc so với màng mạch hoặc thủy tinh thể. Nồng độ này có thể tăng lên khi bổ sung vitamin. Vitamin E vào sữa, nhưng rất ít qua nhau thai. Nồng độ tocopherol trong huyết tương trẻ sơ sinh bằng 20 - 30% nồng độ ở người mẹ, trẻ sơ sinh nhẹ cân có nồng độ thấp hơn.

Thải trừ: Vitamin E chuyển hóa ở gan thành các glucuronid của acid tocopheronic và gamma-lacton của acid này, hầu hết liều dùng thải trừ chậm vào mật. Một số thải trừ qua nước tiểu.

Chỉ định

Điều trị và phòng thiếu vitamin E (chủ yếu là do bệnh lý: Trẻ em bị xơ nang tuyển tụy hoặc kém hấp thu mỡ do teo đường dẫn mật hoặc thiếu betalipoprotein huyết, trẻ sơ sinh thiếu tháng rất nhẹ cân khi đẻ hoặc do chế độ ăn thiếu vitamin E).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với vitamin E hoặc với các thành phần khác của thuốc.

Thận trọng

Tỷ lệ viêm ruột hoại tử cần được chú ý khi điều trị vitamin E cho trẻ sơ sinh thiếu tháng có cân nặng dưới 1,5 kg.

Liều cao vitamin E được báo cáo là có khuynh hướng gây chảy máu ở bệnh nhân thiếu hụt vitamin K hoặc đang sử dụng thuốc chống đông máu. Hội chứng giảm tiêu cầu, chứng gan to, lách to, cổ chướng và gây độc cho gan, thận, phổi xuất hiện ở một số trẻ sơ sinh thiếu tháng khi tiêm tĩnh mạch thuốc tiêm dl-alpha tocopheryl acetat trong dung dịch polysorbat 20 và 80, nguyên nhân chưa được xác định rõ ràng, cũng có thể do sự tích lũy chất độc từ một hoặc nhiều thành phần trong thuốc tiêm.

Ảnh hưởng của vitamin E phần lớn chỉ được nghiên cứu trong vài tuần hoặc vài tháng, vì thế những ảnh hưởng mãn tính suốt đời khi dùng liều cao, kéo dài vẫn còn chưa rõ ràng. Tuy vậy, cần thận trọng khi điều trị và cần lưu ý liều cao vitamin E trên 400 dvqt/ngày hoặc cao hơn ở những người bị bệnh mãn tính có liên quan đến sự tăng lên của tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân.

Thời kỳ mang thai

Trong thời kỳ mang thai, thiếu hoặc thừa vitamin E đều không gây biến chứng cho mẹ hoặc thai nhi. Nhu cầu vitamin E ở phụ nữ có thai và phụ nữ bình thường không khác nhau. Ở người mẹ được dinh dưỡng tốt, lượng vitamin E có trong thức ăn là đủ và không cần bổ sung. Nếu chế độ ăn kém, nên bổ sung cho đủ nhu cầu hàng ngày khi có thai.

Thời kỳ cho con bú

Vitamin E vào sữa. Sữa người có lượng vitamin E cao gấp 5 lần sữa bò và có hiệu quả hơn trong việc duy trì đủ lượng vitamin E trong huyết thanh cho trẻ đến 1 năm tuổi.

Nhu cầu vitamin E hàng ngày trong khi cho con bú là 19 mg. Chỉ cần bổ sung cho mẹ khi thực đơn không cung cấp đủ lượng vitamin E cần cho nhu cầu hàng ngày.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Vitamin E thường dung nạp tốt. ADR có thể xảy ra khi dùng liều cao, kéo dài, tiêm tĩnh mạch, nhất là khi dùng cho trẻ em non, nhẹ cân lúc mới sinh.

Thần kinh trung ương: Đau đầu, chóng mặt.

Mắt: Mờ mắt.

Tiêu hóa: Buồn nôn, ợ chảy, đau bụng, rối loạn tiêu hóa, viêm ruột hoại tử.

Nội tiết và chuyển hóa: Bất thường ở tuyến sinh dục, đau nhức vú, tăng cholesterol và triglycerid huyết thanh, giảm thyroxin và triiodothyronin huyết thanh.

Thận: Creatin niệu, tăng creatin kinase huyết thanh, tăng estrogen và androgen trong nước tiểu.

Khác: Phát ban, viêm da, mệt mỏi, viêm tĩnh mạch huyết khối.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Vitamin E nên dùng qua đường uống. Nếu không uống được, hoặc nghi ngờ hấp thu kém, có thể tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch.

Liều lượng:

Điều trị thiếu hụt vitamin E:

Ở trẻ sơ sinh thiếu nhẹ cân: 25 - 50 đvqt/ngày, đạt được nồng độ bình thường trong vòng 1 tuần.

Ở trẻ em thiếu hụt vitamin E do hội chứng kém hấp thu: Uống vitamin E dạng phân tán trong nước với liều 1 đvqt/kg hàng ngày đến khi nồng độ tocopherol huyết tương tăng lên đến giới hạn bình thường và duy trì nồng độ bình thường trong vòng 2 tháng.

Người lớn: 60 - 70 đvqt/ngày.

Phòng thiếu hụt vitamin E:

Ở trẻ sơ sinh nhẹ cân: Liều vitamin E là 5 đvqt/ngày trong vài tuần đầu sau khi sinh. Nồng độ tocopherol huyết tương nên được kiểm soát.

Người lớn: 30 đvqt/ngày.

Dự phòng bệnh võng mạc mắt ở trẻ sơ sinh thiếu tháng hoặc loạn sản phế quản phổi thứ phát sau liệu pháp oxy: 15 - 30 đvqt/kg (10 - 20 mg alphatocopherol/kg) mỗi ngày để duy trì nồng độ tocopherol huyết tương giữa 1,5 - 2 microgam/ml (không khuyến cáo).

Xơ nang tuyến tụy: 100 - 200 mg dl-alpha tocopheryl acetat hoặc khoảng 67 - 135 mg d-alpha tocopherol.

Bệnh thiếu betalipoprotein - máu: 50 - 100 mg dl-alpha tocopheryl acetat/kg hoặc 33 - 67 mg d-alpha tocopherol/kg.

Bệnh thiếu máu beta-thalassemia: Uống: 750 đvqt/ngày.

Bệnh tê bào hồng cầu hình liềm: Uống: 450 đvqt/ngày.

Tương tác thuốc

Vitamin E hoặc dạng chuyển hoá làm giảm hiệu quả của vitamin K và làm tăng hiệu quả của thuốc chống đông máu.

Dùng đồng thời vitamin E và acid acetylsalicylic có nguy cơ gây chảy máu.

Vitamin E có thể làm tăng hấp thu, sử dụng và dự trữ vitamin A. Vitamin E bảo vệ vitamin A khỏi bị thoái hóa do oxy hóa làm cho nồng độ vitamin A trong tế bào tăng lên; vitamin E cũng bảo vệ chống lại tác dụng của chứng thừa vitamin A. Tuy nhiên, các tác dụng này còn đang tranh luận.

Vitamin E liều trên 10 đvqt/kg có thể làm chậm đáp ứng của việc điều trị sắt ở trẻ em thiếu máu do thiếu sắt. Trẻ sơ sinh nhẹ cân được bổ sung sắt có thể làm tăng thiếu máu tan máu do thiếu hụt vitamin E.

Sử dụng quá thừa dầu khoáng có thể làm giảm hấp thu vitamin E.

Colestyramin, colestipol, orlistat có thể cản trở hấp thu vitamin E.

Sử dụng cách nhau ít nhất 2 giờ.

Độ ổn định và bảo quản

Để trong chai lọ nút kín, tránh ánh sáng.

Dạng acetat và succinat không ổn định với kiềm.

Thông tin qui chế

Vitamin E 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

Austen-S; Auvinat; Biorich E; E-Care 400 Natural; Enat; E-NIC 400; E-OPC 400 Vitamin E thiên nhiên; E-Tot; Etovit - 400; Eurovita - E400; Ezavit; Fine life Natural E 400; Fine Life Vit-E 400; Fonat E; Hanobaek; Homtamin Beauty; Kensivit; Metid; Natopherol; Natural Vitamin E400 TR-G; Nicee; pms-vitamin E 400 IU; Procaps Vitamin E; Queenlife E; Rob Vitamin E; Usatonic-Natural Vitamin E; Uscpherol 400; Veronco; Vietra.

ALPRAZOLAM

Tên chung quốc tế: Alprazolam.

Mã ATC: N05BA12.

Loại thuốc: Chống lo âu, chống hoảng sợ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg.

Dung dịch uống: 0,1 mg/ml, 1 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Alprazolam là một triazolobenzodiazepin có tác dụng ngăn chống lo âu, chống trầm cảm và được kê đơn rộng rãi trong điều trị các tình trạng lo âu, hoảng sợ. Alprazolam tan trong lipid do đó thẩm thấu vào hệ thần kinh trung ương.

Alprazolam làm tăng dẫn truyền acid gamma aminobutyric (GABA) là chất dẫn truyền thần kinh gây ức chế trong não do gắn vào các thụ thể benzodiazepin đặc hiệu. Trong cơ thể, GABA ức chế đáng kể sự dẫn truyền của nhiều chất dẫn truyền trung gian quan trọng như noradrenalin, serotonin, dopamin và acetylcholin. Các benzodiazepin chỉ có tác dụng điều trị triệu chứng, không chữa được nguyên nhân gây bệnh. Dùng thuốc kéo dài sẽ làm tăng nguy cơ phụ thuộc thuốc, do đó thuốc này chỉ được dùng điều trị trong thời gian ngắn.

Dược động học

Sau khi uống liều duy nhất, thuốc được hấp thu tốt ở đường tiêu hóa; nồng độ đỉnh huyết tương đạt được trong vòng từ 1 đến 2 giờ. Nửa đời trung bình huyết tương là 11 đến 15 giờ. 70 đến 80% alprazolam được gắn vào protein huyết tương, chủ yếu là albumin.

Alprazolam được chuyển hóa chủ yếu qua quá trình oxy hóa ở gan được xúc tác bởi cytochrom P₄₅₀ 3A4 và P₄₅₀ 2D6 để tạo ra các chất chuyển hóa ban đầu là alpha-hydroxyalprazolam và 4-hydroxyalprazolam. Cả hai chất này đều có ái lực với thụ thể benzodiazepin thấp hơn alprazolam và nồng độ trong huyết tương cũng thấp hơn alprazolam 10%. Trong huyết tương, nồng độ của chất chuyển hóa

4-hydroxyalprazolam lớn hơn nồng độ của alpha-hydroxyalprazolam, nhưng trong nước tiểu dẫn chất alpha-hydroxyalprazolam có nồng độ cao hơn nhiều so với 4-hydroxyalprazolam. Điều này có thể do tính chất không ổn định *in vitro* của dẫn chất 4-hydroxyalprazolam. Các thuốc ức chế P₄₅₀ làm giảm chuyển hóa và giảm thanh thái alprazolam nên làm tăng nồng độ huyết tương của thuốc. Cần chú ý khi dùng đồng thời alprazolam với các thuốc ức chế coenzym CYP3A (ví dụ: fluoxetin, diltiazem, kháng sinh nhóm macrolid, isoniazid, sertraline, paroxetine, nước ép bưởi, amiodaron).

Sinh khả dụng đường uống của thuốc là 88% ± 16%. Thời trễ qua thận bình thường là 20% liều dùng. Độ thanh thải trung bình là 0,74 ± 0,14 ml/phút/kg. Thể tích phân bố trung bình là 0,72 ± 0,12 lít/kg thể trọng. Độ thanh thải chuyển hóa giảm, nửa đời thải trừ tăng ở người béo phì, xơ gan, ở người cao tuổi. Để cắt ngay các cơn hoảng sợ, có thể cần đạt nồng độ trong huyết tương cao hơn.

Chỉ định

Các hội chứng hoảng sợ, có hoặc không kèm theo chứng sợ khoảng trống; các trạng thái lo âu liên quan đến chứng trầm cảm, có hoặc không có các yếu tố tâm - thể.

Chống chỉ định

Suy hô hấp mạn tính hoặc cấp tính, yếu cơ hô hấp, hội chứng ngừng thở khi ngủ.

Nhược cơ.

Suy gan nặng.

Rối loạn tâm thần mạn tính.

Quá mẫn với các benzodiazepin.

Glôcôm góc hẹp cấp tính.

Thận trọng

Phải giảm liều đối với người cao tuổi, người suy gan và thận, nhược cơ, suy hô hấp (như hen, viêm phế quản mạn, bệnh phổi tắc nghẽn hoặc giảm thông khí). Việc điều trị kết hợp với các thuốc khác có tác dụng ở thần kinh trung ương sẽ làm tăng nguy cơ xảy ra các tác dụng phụ; không được uống rượu trong thời gian điều trị. Giống các benzodiazepin khác, dùng thường xuyên alprazolam có thể gây phụ thuộc thuốc.

Thận trọng khi dùng đồng thời alprazolam với ketoconazol, itraconazol và các thuốc chống nấm khác thuộc nhóm azol, vì các thuốc này làm giảm đáng kể sự chuyển hóa qua quá trình oxy hóa nhờ cytochrom P₄₅₀ 3A ở gan.

Không dùng thuốc đơn thuần đối với bệnh nhân bị lo âu có trầm cảm. Không dùng thuốc tiêm có chứa benzyl alcohol cho trẻ sơ sinh.

Thuốc gây buồn ngủ, ảnh hưởng đến vận hành máy móc, xe cộ.

Thời kỳ mang thai

Alprazolam qua được nhau thai, nếu điều trị kéo dài có thể gây hạ huyết áp, hạ calci huyết, giảm chức năng hô hấp và hạ thân nhiệt ở trẻ mới sinh. Thận trọng khi dùng cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chuyển hóa của các thuốc benzodiazepin ở trẻ sơ sinh chậm hơn ở người lớn nên có thể gây tích lũy các thuốc benzodiazepin và các chất chuyển hóa của chúng; do đó người mẹ đang cho con bú nếu sử dụng các thuốc nhóm này có thể gây tình trạng an thần, bơ bì và sút cân ở trẻ. Theo nguyên tắc chung, người mẹ đang điều trị với alprazolam không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn liên quan đến alprazolam (buồn ngủ, an thần...) là tác dụng chủ vận chủ yếu của benzodiazepin và thường gia tăng khi nồng độ thuốc ở trạng thái cân bằng cao.

Buồn ngủ và giảm khả năng phản ứng trước những bất trắc xảy ra khi đi đường hoặc trong công việc là những triệu chứng đã gặp ở ít nhất 30 - 40% người bệnh dùng thuốc, nhưng thường sẽ giảm sau ít ngày điều trị.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh trung ương: Ngủ gà.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh trung ương: Chóng mặt, nhức đầu, run đầu chi, rối loạn đồng vận.

Tiêu hóa: Đau dạ dày - ruột.

Mắt: Nhìn mờ.

Hiem gặp, ADR < 1/1 000

Thần kinh trung ương: Phản ứng nghịch thường (thí dụ dễ kích động), gây gỗ, ảo giác, mất trí nhớ, lú lẫn (ở người cao tuổi).

Tiêu hóa: Khô miệng.

Tiết niệu - sinh dục: Bí tiểu tiện, giảm ham muốn tình dục.

Khác: Kích ứng da, đau khớp, rối loạn thông số huyết học.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc được dùng theo đường uống. Uống các thuốc nhóm benzodiazepin (trong đó có alprazolam) cùng với nước ép bưởi sẽ làm tăng sinh khả dụng của thuốc; vì vậy cần thận trọng khi dùng đồng thời hai loại này. Dùng thuốc nước đậm đặc cần phải pha loãng trong ít nhất 30 ml dung môi (nước, nước hoa quả, soda) hoặc với thức ăn mềm lỏng (cháo, soto táo) ngay trước khi uống.

Viên thuốc tan trong miệng phải được dùng ngay sau khi lấy ra khỏi lọ đựng. Nếu chỉ uống nửa viên thì phải bỏ đi nửa còn lại vì không ổn định. Phải lấy viên thuốc bằng tay thật khô rồi đặt vào lưỡi.

Thuốc tan nhanh trong nước bọt; sau đó có thể nuốt (với nước hoặc không). Khi mở lọ thuốc lần đầu thi hãy bỏ miếng bông đệm; sau khi lấy thuốc phải đậy kín lọ thuốc để tránh ẩm.

Nếu dùng viên thuốc giải phóng chậm, nên uống ngày một lần, vào buổi sáng. Nếu uống vào buổi tối, nồng độ đỉnh trong huyết tương sẽ cao hơn 30% và xuất hiện sớm hơn 1 giờ. Phải nuốt cả viên, không được nhai, cắn vỡ. Sinh khả dụng trong trường hợp này hoàn toàn bằng sinh khả dụng của viên thuốc thông thường nhưng tốc độ hấp thu ở ống tiêu hóa chậm hơn. Điều này khiến cho nồng độ thuốc trong huyết tương đối ổn định và được duy trì trong khoảng 5 đến 11 giờ sau khi uống. Thức ăn chỉ ảnh hưởng tới tốc độ hấp thu, không ảnh hưởng tới mức độ hấp thu khi dùng viên giải phóng chậm: Nồng độ đỉnh huyết tương tăng 25% khi uống viên giải phóng chậm 2 giờ sau bữa ăn nhiều mỡ; thời gian đạt tới nồng độ đỉnh rút ngắn 1/3 so với uống thuốc ngay sau khi ăn nhưng có thể dài hơn 1/3 nếu uống trước khi ăn 1 giờ hoặc hơn. Liều dùng tùy theo từng trường hợp và bao giờ cũng phải dùng liều nhỏ nhất có tác dụng (nhất là ở người cao tuổi, người sa sút trí tuệ, người mắc bệnh gan, béo phì hay có albumin huyết thấp) để tránh hiện tượng an thần quá mức. Nếu lo âu xuất hiện lúc sáng sớm hoặc các triệu chứng xuất hiện giữa các lần uống thuốc giải phóng nhanh ở bệnh nhân trước đó đã ổn định thì cần phải điều chỉnh liều hoặc duy trì liều hàng ngày nhưng chia thành nhiều liều nhỏ hơn để uống nhiều lần hơn. Các liều dùng để điều trị lo âu dưới đây được áp dụng với dạng thuốc giải phóng nhanh. Hiện nay, thuốc dạng giải phóng chậm chưa được dùng để điều trị lo âu.

Điều trị các trạng thái lo âu: Uống 0,25 - 0,50 mg/lần; 3 lần/ngày; khi cần thiết cứ cách 3 - 4 ngày có thể tăng tối liêu tối đa 3 hoặc 4 mg/ngày. Người cao tuổi hoặc người bệnh thể trạng yếu nên bắt đầu với liều 0,25 mg/lần; 2 - 3 lần/ngày. Có thể tăng dần liều này, nếu xét cần thiết và nếu dung nạp được thuốc.

Điều trị các trạng thái hoảng sợ: Nên dùng liều bắt đầu là 0,5 mg/lần, uống 3 lần/ngày; nhiều người bệnh cần tới 5 - 6 mg/ngày và đôi khi tới 10 mg/ngày mới đủ để đáp ứng. Tăng liều khi cần thiết, cách 3 hoặc 4 ngày có thể tăng nhưng lượng gia tăng không được quá 1 mg/ngày. Thời gian điều trị tối ưu chưa rõ, nhưng sau một thời gian dài hết cơn hoảng sợ, có thể giảm liều dần có theo dõi cẩn thận. Với dạng thuốc giải phóng chậm: Liều tùy từng trường hợp; liều thường dùng ở người lớn là 3 - 6 mg/ngày, uống một lần. Nếu cần liều cao hơn nên tăng liều thận trọng để tránh tác dụng phụ. Liều ban đầu là 0,5 - 1 mg/ngày uống một lần; sau đó nếu cần thì cứ mỗi 3 - 4 ngày lại tăng, mỗi lần tăng không quá 1 mg/ngày. Tăng liều cho đến khi có tác dụng, đến khi xuất hiện không dung nạp thuốc, liều tối đa là 10 mg ngày một lần.

Điều trị duy trì và giảm liều: Việc giảm liều phải từ từ và bệnh nhân phải được theo dõi chặt chẽ. Nếu các triệu chứng không mong muốn của thuốc xuất hiện, phải trở về liều trước đó và sau khi đã ổn định lại việc giảm liều phải từ từ hơn. Cần chia làm nhiều liều nhỏ, uống 3 - 4 lần/ngày vào lúc tĩnh thức trong ngày (với thuốc giải phóng nhanh), uống một lần vào buổi sáng (với thuốc giải phóng chậm). Nếu chuyển từ dùng thuốc giải phóng nhanh sang thuốc giải phóng chậm vẫn dùng tổng liều trong một ngày như trước nhưng uống liều đó làm một lần chứ không chia nhiều lần. Với bệnh nhân dùng liều trên 4 mg/ngày, cần đánh giá định kỳ và phải xem xét việc giảm liều.

Khi ngừng điều trị phải giảm liều từ từ trước khi ngừng hẳn, mỗi lần giảm 0,5 mg, cách 3 ngày giảm một lần, cho tới lúc còn 2 mg/ngày sẽ giảm mỗi lần 0,25 mg, cách 3 ngày giảm một lần cho đến hết.

Liều dùng điều trị chống lo âu cho trẻ em tới 18 tuổi, chưa xác định được độ an toàn và hiệu quả.

Ở người lớn, có thể dùng thuốc theo đường thụt hoặc đặt thuốc (dạng viên đạn) vào hậu môn trong trường hợp không uống được. Chỉ tiêm bắp khi không thể dùng thuốc theo đường uống hoặc đường tiêm tĩnh mạch.

Tương tác thuốc

Tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương sẽ tăng lên khi dùng các benzodiazepin (kể cả alprazolam) đồng thời với các thuốc hướng thần, các thuốc chống co giật, các thuốc kháng histamin, rượu và các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương khác. Alprazolam làm tăng tác dụng của rượu.

Các thuốc ức chế chuyển hóa alprazolam qua cytochrome P₄₅₀ 3A làm giảm mạnh chuyển hóa và độ thanh thải của alprazolam; do đó không dùng alprazolam cho người bệnh đang điều trị với những thuốc này (thí dụ các thuốc chống nấm nhóm azol như itraconazol, ketoconazol). Những thuốc dưới đây là những chất ức chế cytochrome P₄₅₀ 3A có thể có ý nghĩa lâm sàng, nên cần phải thận trọng khi dùng phối hợp với alprazolam: Cimetidin, fluoxetin, fluvoxamin, nefazodon, propoxyphen, các thuốc tránh thai uống.

Những thuốc sau có khả năng làm giảm chuyển hóa và thanh thải alprazolam nên cần tránh dùng đồng thời hoặc phải rất thận trọng khi dùng đồng thời với alprazolam: diltiazem, isoniazid, các kháng sinh macrolid (erythromycin, clarithromycin), sertraline, paroxetine, ergotamin, cyclosporin, amiodaron, nicardipin và nifedipin, delavirdin.

Độ ổn định và bảo quản

Đựng trong bao bì kín, tránh ánh sáng và giữ ở nhiệt độ trong khoảng từ 15 đến 30 °C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Ngứa gà, lú lẫn, rối loạn điều phối động tác, ức chế hô hấp, giảm phản xạ và hôn mê. Từ vong do quá liều alprazolam cũng đã xảy ra. Những trường hợp tử vong vì quá liều do dùng phối hợp một benzodiazepin (kể cả alprazolam) và rượu cũng đã được thông báo.

Xử trí: Theo dõi hô hấp, mạch và huyết áp cho người bệnh. Cùng với những chỉ định điều trị hỗ trợ chung phải tiến hành rửa dạ dày ngay. Phải bão đảo thông khí đường thở, truyền dịch. Nếu huyết áp hạ có thể dùng các thuốc làm tăng huyết áp. Việc thẩm phân chỉ có giá trị hạn chế. Khi xử trí dùng thuốc quá liều do cố ý, phải nhớ là người bệnh có thể đã uống nhiều thuốc khác nhau. Flumazenil là chất đối kháng đặc hiệu thụ thể benzodiazepin, được chỉ định để xử trí một phần hoặc toàn bộ các tác dụng an thần của các benzodiazepin và có thể dùng trong các trường hợp đã biết hoặc nghi ngờ quá liều của một benzodiazepin. Flumazenil chỉ được dùng như một thuốc phụ trợ trong điều trị quá liều các benzodiazepin. Sau khi điều trị với flumazenil người bệnh phải được tiếp tục theo dõi thêm về các tác dụng an thần trở lại, suy giảm hô hấp và các tác dụng tồn dư khác của benzodiazepin trong một thời gian thích hợp. Thầy thuốc phải chú ý đến nguy cơ xảy ra co giật khi điều trị bằng flumazenil, đặc biệt ở những người sử dụng benzodiazepin dài ngày.

Thông tin qui chế

Thuốc hướng tâm thần.

Tên thương mại

Frixitas; Toranax 0.25; Zypraz.

ALTEPLASE

Tên chung quốc tế: Alteplase.

Mã ATC: B01AD02, S01XA13.

Loại thuốc: Thuốc tan huyết khối.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ 50 mg bột đông khô (29 triệu dvqt), chân không, có chứa polysorbate 80, kèm lọ 50 ml dung môi (nước cất pha tiêm) để pha tiêm.

Lọ 100 mg bột đông khô (58 triệu dvqt), không chân không, có chứa polysorbate 80, kèm lọ 100 ml dung môi (nước cất pha tiêm) để pha tiêm và một dụng cụ chuyên.

Lọ 2 mg bột đông khô, có chứa polysorbate 80, để pha dung dịch, dùng catheter (ống thông) tĩnh mạch.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Alteplase, một chất hoạt hóa plasminogen mô của người (t-PA) sản xuất bằng công nghệ DNA tái tổ hợp, là thuốc tan huyết khối. Alteplase làm tan cục huyết khối bằng cách gắn vào fibrin và làm tăng tốc độ chuyển plasminogen thành plasmin. Plasmin là một serin protease tương đối không đặc hiệu có khả năng thoái biến fibrin, fibrinogen và các protein đông yếu tố đông máu khác, ví dụ các yếu tố V, VIII và XII. Alteplase có ái lực cao với fibrin, nhưng rất ít tác dụng đến các giai đoạn khác trong hệ đông máu. Thuốc không có tính chất kháng nguyên.

Trong nhồi máu cơ tim cấp, điều trị bằng chất hoạt hóa plasminogen mô nhằm tăng tái tưới máu của động mạch vành, giảm được kích cỡ nhồi máu, giảm được nguy cơ suy tim sau nhồi máu và giảm tử vong. Cần phải bắt đầu điều trị càng sớm càng tốt trong vòng 6 giờ, chậm nhất là 12 giờ sau khi xuất hiện triệu chứng.

Chất hoạt hóa plasminogen mô cũng được dùng trong điều trị nghẽn động mạch phổi. Trước khi điều trị, phải xác minh chẩn đoán bằng chụp X-quang mạch và/hoặc bằng các kỹ thuật không xâm nhập hoặc xâm hại, thí dụ chụp cắt lớp phổi.

Chất hoạt hóa plasminogen mô cũng được dùng trong điều trị đột quy thiếu máu cục bộ cấp và chỉ điều trị theo chỉ dẫn của bác sĩ chuyên khoa thần kinh.

Thuốc còn được dùng để làm thông ống thông bị tắc, khôi phục chức năng thông tĩnh mạch trung tâm.

Dược động học

Alteplase dùng tiêm tĩnh mạch. Thuốc không hấp thu qua đường tiêu hóa. Alteplase nội sinh tồn tại trong huyết tương dưới dạng tự do và dưới dạng phức hợp trong tuần hoàn với các chất ức chế protease trong huyết tương.

Tác dụng gây tan cục máu và hủy fibrin của alteplase phụ thuộc vào liều. Ở người bệnh dùng liều duy trì truyền tĩnh mạch alteplase, nồng độ ổn định ở mức 0,45 microgam/ml alteplase trong huyết tương có thể ngăn ngừa tái phát tắc động mạch vành sau khi làm tan hoàn toàn cục máu; nhưng với nồng độ ổn định 0,34 microgam/ml thì không thể ngăn ngừa được. Mặc dù mức độ hủy fibrinogen ở người bệnh dùng alteplase có thể phụ thuộc vào liều, nhưng các chỉ số xét nghiệm chức năng cầm máu thường không dùng được để dự đoán tỉ lệ biến chứng chảy máu ở người bệnh dùng thuốc này. Thuốc đào thải nhanh ra khỏi máu chủ yếu qua gan với độ thanh thải khoảng 550 - 650 ml/phút. Sau khi tiêm truyền tĩnh mạch, nồng độ thuốc trong huyết tương giảm theo 2 pha. Ở người nhồi máu cơ tim, nửa đời của alteplase trong pha phân bố ban đầu ($t_{1/2}$ alpha) khoảng 3,6 - 4,6 phút và trong pha thải trừ cuối ($t_{1/2}$ beta) khoảng 39 - 53 phút. Năm phút sau khi ngừng tiêm truyền, thuốc còn lại dưới 50% lượng thuốc ban đầu trong huyết tương, mười

phút sau khi ngừng tiêm truyền thuốc còn lại dưới 20% và hai mươi phút sau khi ngừng tiêm truyền, chỉ còn lại dưới 10%. Vì vậy có thể tiến hành sớm các phẫu thuật cần thiết sau khi đã ngừng tiêm truyền.

Chỉ định

Nhồi máu cơ tim cấp;
Nghẽn mạch phổi cấp, nặng;

Đột quy thiếu máu cục bộ cấp (chỉ điều trị theo chỉ dẫn của bác sĩ chuyên khoa thần kinh);

Khôi phục chức năng thông tĩnh mạch trung tâm.

Chống chỉ định

Quá mẫn với alteplase hoặc bất cứ thành phần nào trong công thức. Chống chỉ định dùng liệu pháp alteplase trong điều trị nhồi máu cơ tim cấp vì làm tăng nguy cơ chảy máu trong những trường hợp sau: Cơ địa chảy máu, nguy cơ chảy máu và đang điều trị chống đông uống. Có tiền sử đột quy chảy máu, tiền sử tai biến mạch máu não; chảy máu nội tạng nhiều (đường tiêu hóa hoặc tiết niệu - sinh dục), mới qua phẫu thuật trong não hoặc trong cột sống trong vòng 2 tháng trở lại, phình động mạch - tĩnh mạch hoặc biến dạng động mạch - tĩnh mạch; u ác tính trong sọ; tăng huyết áp nặng không kiểm soát.

Chống chỉ định dùng liệu pháp alteplase trong điều trị đột quy thiếu máu cục bộ cấp vì làm tăng nguy cơ chảy máu có thể dẫn tới bất lực đáng kể hoặc tử vong trong những trường hợp sau:

Đột quy kèm theo co giật; đột quỵ nặng; tiền sử đột quỵ ở người dài tháo đường; đột quỵ hoặc tổn thương nặng ở đầu trong vòng 3 tháng; giảm glucose huyết ($< 50 \text{ mg/100 ml}$); tăng glucose huyết ($> 400 \text{ mg/100 ml}$); có bằng chứng chảy máu nội sọ hoặc nghi chảy máu dưới nhện (đánh giá trước điều trị); mới qua phẫu thuật nội sọ hoặc nội cột sống (trong vòng 3 tháng); xoa bóp tim ngoài lồng ngực kéo dài; nghi có mô xê động mạch chủ; phẫu thuật lớn hoặc chấn thương nặng ở đầu trong vòng 2 tuần; tiền sử xuất huyết nội sọ; tăng huyết áp không kiểm soát ở thời điểm điều trị (tâm thu $> 185 \text{ mm Hg}$ hoặc tâm trương $> 110 \text{ mm Hg}$); tăng huyết áp phải điều trị ngay lúc bắt đầu đột quỵ; chảy máu nội tạng nhiều (trong vòng 3 tuần); u ác tính nội sọ; biến dạng hoặc phình động mạch - tĩnh mạch; cơ địa chảy máu bao gồm mà không giới hạn vào người bệnh hiện đang sử dụng thuốc chống đông, đang có thời gian prothrombin > 15 giây hoặc có INR (tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế) $> 1,7$; sử dụng heparin trong vòng 48 giờ trước khi bắt đầu có đột quỵ và có thời gian hoạt hóa từng phần thromboplastin (aPTT) tăng (đánh giá trước điều trị); có số lượng tiêu cầu $< 100\,000/\text{mm}^3$.

Những tiêu chuẩn loại bỏ khác: Điều trị tán công bắt buộc để hạ thấp huyết áp; chọc động mạch tại vị trí không ép được; mới qua chọc đốt sống thắt lưng trong vòng 1 tuần; đánh giá lâm sàng gợi ý có viêm ngoại tâm mạc sau nhồi máu cơ tim.

Thận trọng

Xử trí nhồi máu cơ tim hoặc tắc động mạch phổi phải được thực hiện đồng thời với điều trị alteplase. Chống đông máu đồng thời với heparin, có thể góp phần gây chảy máu. Theo dõi các vị trí có khả năng chảy máu. Liều $> 150 \text{ mg}$ đi kèm tăng nguy cơ chảy máu nội sọ. Tránh tiêm bắp và xử trí không cơ bản đối với người bệnh. Phải giảm thiểu chọc động mạch và tĩnh mạch, tiến hành chọc cẩn thận vào tĩnh mạch và chỉ khi cần thiết, tránh chọc tĩnh mạch cảnh trong và dưới đòn để giảm thiểu chảy máu ở những vị trí không ép được. Phải tránh chọc động mạch không ép được, nếu cần phải dùng động mạch trên và xa nhất có thể ép được bằng tay. Khi có sự cố chảy máu nghiêm trọng, phải ngừng ngay alteplase và heparin. Có thể hủy tác dụng của heparin bằng protamin sulfat. Tránh dùng

aspirin trong 24 giờ sau dùng alteplase, dùng trong vòng 24 giờ sẽ làm tăng nguy cơ biến đổi xuất huyết.

Tăng nguy cơ chảy máu khi dùng chất gây tan cục huyết và nên cân nhắc với lợi ích của điều trị cho những bệnh sau: Mới qua phẫu thuật lớn (ghép động mạch có tim nhân tạo, sinh đẻ của sản phụ, sinh thiết một cơ quan của cơ thể, trước đây đã chọc vào mạch máu không ép được); bệnh mạch não; mới bị chảy máu đường tiêu hóa hoặc đường sinh dục - tiết niệu; mới bị chấn thương; tăng huyết áp (tâm thu $> 175 \text{ mmHg}$ và/hoặc tâm trương $> 110 \text{ mmHg}$); có nhiều khả năng có cục đông máu ở tim trái (thí dụ, hẹp van 2 lá có rung tâm nhĩ); viêm ngoại tâm mạc cấp; viêm nội tâm mạc bán cấp do vi khuẩn; các khuyết tật cầm máu bao gồm những khuyết tật do rối loạn nghiêm trọng gan và thận; rối loạn gan đáng kể; bệnh võng mạc xuất huyết do dài tháo đường hoặc những bệnh mắt khác bị xuất huyết; viêm tĩnh mạch huyết khối nhiễm khuẩn huyết hoặc ống thông nhĩ thất bị tắc tại vị trí bị nhiễm khuẩn nghiêm trọng; tuổi cao (trên 75 tuổi); người bệnh đang dùng thuốc uống chống đông, bất cứ bệnh nào trong đó chảy máu gây nguy hiểm đáng kể hoặc do vị trí chảy máu khiến phải xử trí đặc biệt khó khăn.

Alteplase nhỏ giọt cathete: Khi dùng để khôi phục chức năng cathete, nên dùng thận trọng ở những người đã biết hoặc nghi có nhiễm khuẩn cathete. Trước khi dùng, đánh giá cathete đối với những nguyên nhân khác gây chức năng cathete yếu kém. Tránh dùng sức ép quá nhiều khi nhỏ giọt vào cathete.

Thời kỳ mang thai

Chất hoạt hóa plasminogen mô làm tăng nguy cơ chảy máu, vì vậy chỉ được phép dùng thuốc này cho những chỉ định khẩn cấp trong điều kiện và cơ sở có sẵn thiết bị và cán bộ có khả năng xử trí được chảy máu.

Thời kỳ cho con bú

Không có dữ liệu về tích tụ alteplase trong sữa mẹ, nhưng không chắc là glucopeptid này có thể hấp thu nguyên vẹn qua đường tiêu hóa của đứa trẻ. Cần thận trọng khi dùng alteplase trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn phổ biến nhất của alteplase trong tất cả các ca đã được chỉ định là chảy máu.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tim mạch: Hạ huyết áp, nhịp tim chậm.

Thần kinh trung ương: Sốt.

Da: Bầm máu (1%).

Tiêu hóa: Chảy máu đường tiêu hóa (5%), buồn nôn, nôn.

Tiết niệu - sinh dục: Chảy máu đường tiết niệu - sinh dục (4%).

Huyết học: Chảy máu (chảy máu lớn 0,5%, chảy máu nhỏ 7%).

Tại chỗ: Chảy máu tại vị trí chọc cathete (dùng phác đồ nhanh, 15,3%).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

(Giới hạn ở những tác dụng không mong muốn quan trọng hoặc đe dọa tính mạng).

Thần kinh trung ương: Chảy máu trong sọ (0,4 - 0,87% khi dùng liều $\leq 100 \text{ mg}$).

Khác: Chảy máu mũi, chảy máu lợi, chảy máu ngoại tâm mạc, chảy máu sau phúc mạc. Sự tiêu nhanh các cục huyết khối có thể gây loạn nhịp nhĩ và/hoặc thất do tái tưới máu.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Chung: Dị ứng, phản ứng phản vệ, phát ban và mày đay (0,02%), co thắt phế quản, phù thanh quản.

Tuần hoàn: Nghẽn mạch do tinh thể cholesterol sau huyết khối ngoại vi.

Bổ sung những tác dụng không mong muốn đi kèm sử dụng trong nhồi máu cơ tim: Chẹn nhĩ thất, sốc do tim, suy tim, ngừng tim, tái phát nhồi máu/thiếu máu cục bộ, thoát vị cơ tim, phân ly điện cơ, tràn dịch ngoại tâm mạc, viêm ngoại tâm mạc, phun ngược ở van hai lá, chèn ép tim, nghẽn mạch huyết khối, phù nề phổi, nhịp tim nhanh thất, nhịp tim chậm, biến dạng nhĩ thất nội sọ do thoát vị, viêm túi thanh mạc xuất huyết.

Bổ sung những tác dụng không mong muốn đi kèm với sử dụng trong nghẽn mạch phổi: Tái phát nghẽn mạch phổi, phù phổi, tràn dịch màng phổi, nghẽn mạch huyết khối.

Bổ sung những tác dụng không mong muốn đi kèm với sử dụng trong đột quy: Phù não, làm thoát vị não còn tai biến ngập máu, cơn đột quy thiếu máu cục bộ mới.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Chảy máu nhẹ: Áp dụng các biện pháp tại chỗ, thí dụ băng ép nơi chảy máu. Bôi thuốc chống tiêu fibrin, thí dụ acid aminocaproic có thể giúp làm ngừng chảy máu nhẹ dai dẳng. Không cần thiết phải ngừng liệu pháp tiêu huyết khối trừ khi những biện pháp nói trên không có kết quả và đã xác định là nguy cơ đối với người bệnh vượt trội so với lợi ích khi tiếp tục điều trị.

Chảy máu không kiểm soát được hoặc chảy máu nội tạng: Ngừng liệu pháp tiêu huyết khối. Nếu cần, thay thế máu đã mất và cầm máu bằng cách dùng máu tươi toàn phần, hòng cầu khối, chất kết tủa lạnh hoặc huyết tương đông lạnh tươi, tiêu cầu và/hoặc desmopressin. Có thể dùng các dung dịch làm tăng thể tích huyết tương, nhưng không được dùng dextran vì chất này có tác dụng ức chế kết tụ tiểu cầu. Nếu đang dùng heparin phải ngừng và xem xét dùng protamin là chất đối kháng heparin.

Nhip tim chậm: Nếu cần, dùng atropin.

Loạn nhịp do tái tưới máu: Dùng thuốc chống loạn nhịp thích hợp, thí dụ lidocain hoặc procainamid. Sốc điện trong trường hợp có nhịp nhanh thất hoặc rung thất.

Phản ứng quá mẫn nhẹ: Dùng thuốc kháng histamin và nếu cần glucocorticoid.

Phản ứng quá mẫn nặng hoặc phản vệ: Ngừng liệu pháp tiêu huyết khối và dùng adrenalin, glucocorticoid liều cao theo yêu cầu.

Hạ huyết áp đột ngột: Nếu hạ huyết áp đột ngột xảy ra trong khi đang tiêm truyền liều cao, nhanh, phải giảm tốc độ truyền. Nếu hạ huyết áp đột ngột xảy ra trong những hoàn cảnh khác hoặc không đáp ứng với sự giảm tốc độ truyền, thì đặt người bệnh ở tư thế Trendelenburg và/hoặc tiêm các dung dịch làm tăng thể tích huyết tương (ngoài dextran), atropin, và/hoặc dùng thuốc tăng huyết áp, thí dụ dopamin, tùy theo diễn biến lâm sàng.

Sốt trên 39 °C: Dùng paracetamol. Không nên hạ sốt bằng aspirin nếu đã có biến chứng chảy máu do alteplase.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Alteplase chỉ dùng để tiêm tĩnh mạch. Thoát mạch khi tiêm truyền alteplase có thể gây bầm máu và/hoặc viêm.

Pha thành dung dịch: Lọ 50 mg, dùng lọ dung môi kèm theo (50 ml nước cất pha tiêm) để pha; không được lắc; nồng độ cuối cùng là 1 mg/ml. Lọ 100 mg, dùng dụng cụ chuyển với lọ dung môi kèm theo (lọ 100 ml nước cất pha tiêm) để pha, lọ 100 mg không có châm không; nồng độ cuối cùng là 1 mg/ml. Có thể pha loãng dung dịch tiêm với dung dịch tiêm natri clorid 0,9% để có nồng độ 0,5 mg/ml. Tránh lắc nhiều trong khi pha loãng; khi trộn phải xoay nhẹ nhàng và/hoặc lắc chậm. Không dùng các dung dịch tiêm truyền khác kẽ cả nước vô khuẩn pha tiêm để pha loãng thêm dung dịch đã pha.

Liều dùng:

Nhồi máu cơ tim cấp: Alteplase tiêm tĩnh mạch càng sớm càng tốt sau khi có triệu chứng đầu tiên với tổng liều là 100 mg; tổng liều không được quá 1,5 mg/kg cho người bệnh cân nặng dưới 65 kg. Tổng liều 100 mg có thể cho trong 1 giờ 30 phút (phác đồ nhanh) hoặc trong 3 giờ. Nên dùng phác đồ nhanh khi điều trị nhồi máu cơ tim trong vòng 6 giờ; còn phác đồ 3 giờ nên dùng khi nhồi máu cơ tim quá 6 giờ.

Tiêm trong 1 giờ 30 phút (phác đồ nhanh): Tiêm ngay cả liều 15 mg vào tĩnh mạch, sau đó truyền tĩnh mạch 0,75 mg/kg trong 30 phút, tối đa không quá 50 mg, số còn lại truyền tiếp trong 60 phút sau.

Tiêm trong 3 giờ: Tiêm ngay cả liều 10 mg vào tĩnh mạch, sau đó tiêm truyền tĩnh mạch 50 mg trong 1 giờ, tiếp theo truyền 40 mg còn lại trong 2 giờ tiếp sau.

Lưu ý: Tất cả người bệnh đều phải dùng càng sớm càng tốt 162 - 325 mg viên nhai aspirin không tan trong ruột, sau đó tiếp tục dùng hàng ngày. Dùng kết hợp heparin tiêm tĩnh mạch với điều trị thuốc hoạt hóa plasminogen mô. Ở người bệnh nhồi máu cơ tim cấp, phải bắt đầu điều trị heparin trong giờ đầu và tiếp tục trong 24 - 48 giờ. Liều thích hợp là 60 dvqt/kg (tối đa 4 000 dvqt) tiêm cả liều một lúc, sau đó truyền liên tục 12 dvqt/kg/giờ (tối đa 1 000 dvqt/giờ). Cần điều chỉnh liều để đạt aPTT ổn định (thời gian hoạt hóa tám phần thromboplastin) trong 50 - 70 giây (hoặc ở trong khoảng 1,5 - 2 lần giới hạn trên của đối chứng).

Nghẽn mạch phổi nặng, cấp: Cho tổng liều 100 mg; tổng liều không được quá 1,5 mg/kg cho người bệnh có thể trọng dưới 65 kg. Khởi đầu tiêm tĩnh mạch cả liều 10 mg trong 1 - 2 phút. Lượng thuốc còn lại tiêm truyền tĩnh mạch trong 2 giờ. Dùng kết hợp heparin tiêm tĩnh mạch với điều trị thuốc hoạt hóa plasminogen mô. Phải bắt đầu điều trị heparin trong giờ đầu và tiếp tục trong 24 - 48 giờ. Liều thích hợp là 60 dvqt/kg (tối đa 4 000 dvqt) tiêm cả liều một lúc, sau đó truyền liên tục 12 dvqt/kg/giờ (tối đa 1 000 dvqt/giờ). Cần điều chỉnh liều để đạt aPTT ổn định (thời gian hoạt hóa tám phần thromboplastin) ở trong khoảng 1,5 - 2 giá trị bình thường.

Đột quỵ thiếu máu cục bộ cấp: Cho liều trong vòng 3 giờ đầu từ khi có triệu chứng đầu tiên. **Lưu ý:** Không nên bắt đầu dùng chất chống đông (như heparin) hoặc tác nhân kháng tiểu cầu (như aspirin) trong vòng 24 giờ sau khi bắt đầu dùng alteplase; mà nên bắt đầu dùng aspirin giữa khoảng thời gian từ 24 - 48 giờ sau khi bắt đầu đột quỵ.

Tổng liều: 0,9 mg/kg (tối đa 90 mg) trong 60 phút.

Người bệnh ≤ 100 kg: Tiêm ngay cả liều 0,09 mg/kg (10% liều 0,9 mg/kg) vào tĩnh mạch trong 1 phút, tiếp tục truyền tĩnh mạch liên tục 0,81 mg/kg (90% liều 0,9 mg/kg) trong 60 phút.

Người bệnh > 100 kg: Tiêm ngay cả liều 9 mg (10% liều 90 mg) vào tĩnh mạch trong 1 phút, tiếp tục truyền tĩnh mạch liên tục 81 mg (90% liều 90 mg) trong 60 phút.

Không nên dùng cho người già ngoài 80 tuổi.

Khôi phục chức năng thông tĩnh mạch trung tâm: Nhỏ giọt alteplase nồng độ 1 mg/ml vào cathete. Liều dùng cho một xoang; đối với catheter đa xoang, xử lý mỗi lần một xoang. Liều thường dùng là 2 mg, sau 2 giờ nhắc lại liều nếu cần thiết. Tổng liều không quá 4 mg.

Người bệnh < 30 kg: Liều dùng là 110% thể tích bên trong của cathete, không được quá 2 mg/2 ml, giữ trong cathete từ 0,5 đến 2 giờ. Sau 2 giờ có thể nhắc lại liều nếu cathete vẫn còn bị tắc.

Người bệnh ≥ 30 kg: Liều dùng là 2 mg (2 ml), giữ trong cathete từ 0,5 đến 2 giờ. Sau 2 giờ có thể nhắc lại liều nếu cathete vẫn còn bị tắc.

Liều cho trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ và trẻ em:

Trẻ ≤ 10 kg: Pha loãng 0,5 mg trong dung dịch natri clorid 0,9% để có một thể tích bằng thể tích bên trong của xoang; nhỏ giọt vào xoang trong 1 - 2 phút, để giữ trong xoang trong 1 - 2 giờ, sau đó hút ra khỏi cathete, không truyền vào người bệnh; xối rửa cathete bằng dung dịch natri clorid 0,9%.

Trẻ > 10 kg: Pha 1 mg trong 1 ml dung dịch natri clorid 0,9%; dùng một thể tích bằng thể tích bên trong của xoang; tối đa 2 mg trong 2 ml cho một xoang; nhỏ giọt vào mỗi xoang trong 1 - 2 phút; để giữ trong xoang trong 1 - 2 giờ; sau đó hút ra khỏi cathete, không truyền vào người bệnh; rửa cathete bằng dung dịch natri clorid 0,9%.

[Lưu ý: Một số cơ sở dùng liều thấp hơn (thí dụ, 0,25 mg/0,5 ml) cho trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ < 3 tháng tuổi].

Tương tác thuốc

Aspirin và heparin đã được dùng cùng và sau khi tiêm truyền alteplase trong xử trí nhồi máu cơ tim cấp và nhồi máu phổi. Vì heparin, aspirin hoặc alteplase có thể gây biến chứng chảy máu, nên cần theo dõi cẩn thận về chảy máu, đặc biệt ở vị trí chọc động mạch. Cefamandol, cefoperazon, cefotetan, acid valproic: Những thuốc này có thể gây hạ prothrombin huyết, ngoài ra acid valproic có thể ức chế kết tụ tiểu cầu. Dùng đồng thời với thuốc tiêu huyết khối có thể làm tăng nguy cơ chảy máu nặng, vì vậy không nên dùng.

Corticosteroid, acid ethacrynic hoặc salicylat: Có thể xảy ra loét hoặc chảy máu dạ dày trong khi điều trị bằng những thuốc này và gây tăng nguy cơ chảy máu nặng ở những người bệnh dùng liệu pháp tiêu huyết khối.

Tăng tác dụng/độc tính: Alteplase có thể làm tăng mức độ/tác dụng của các chất chống đông, của drotrecogin alfa.

Mức độ/tác dụng của alteplase có thể tăng lên bởi các tác nhân kháng tiêu cầu, các thuốc thảo (có tính chất chống đông, kháng tiêu cầu), các chất chống viêm không steroid, các salicylat.

Giảm tác dụng: Mức độ/tác dụng của alteplase có thể giảm bởi aprotinin, nitroglycerin.

Độ ổn định và bảo quản

Cần phải bảo quản bột alteplase pha tiêm tránh ánh sáng và để ở nhiệt độ từ 15 - 30 °C hoặc để tủ lạnh ở 2 - 8 °C. Bột alteplase pha tiêm không chứa chất bảo quản, khi pha với nước cất pha tiêm, phải bảo quản dung dịch này ở 2 - 30 °C và sử dụng trong vòng 8 giờ.

Cần phải bảo quản bột alteplase dùng nhỏ giọt cathete trong tủ lạnh, ở 2 - 8 °C. Pha thành dung dịch: Thêm 2,2 ml nước cất pha tiêm vào lọ; không được lắc; nồng độ cuối cùng là 1 mg/ml. Khi đã pha thành dung dịch, phải bảo quản dung dịch này ở 2 - 30 °C và sử dụng trong vòng 8 giờ. Không trộn các thuốc khác vào dung dịch truyền.

Tương kỵ

Không trộn bất kỳ thuốc khác trong lọ chứa dung dịch alteplase hoặc không dùng các thuốc khác trong cùng dây truyền tĩnh mạch.

Quá liều và xử trí

Thông tin về ngộ độc cấp alteplase còn giới hạn. Nhìn chung, alteplase ở người với liều quy định vẫn có thể gây tăng quá mức các tác dụng được lý và ngoại ý, chủ yếu là tác dụng trên cầm máu. Vì vậy phải thận trọng khi sử dụng thuốc này.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Actilyse

ALVERIN CITRAT

Tên chung quốc tế: Alverine citrate.

Mã ATC: A03AX08.

Loại thuốc: Chống co thắt cơ trơn.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 40 mg; nang: 60 mg, 120 mg.

Viên đạn đặt hậu môn: 80 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Alverin citrat có tác dụng trực tiếp đặc hiệu chống co thắt cơ trơn ở đường tiêu hóa và tử cung, nhưng không ảnh hưởng đến tim, mạch máu và cơ khí quản ở liều điều trị.

Gần đây tác dụng của alverin citrat trên đường tiêu hóa được xác định do 3 cơ chế: Chẹn kênh calci; làm giảm tính nhạy cảm của ruột; ức chế thụ thể serotonin 5HT_{1A}.

Dược động học

Sau khi được hấp thu từ đường tiêu hóa, alverin citrat chuyển hóa nhanh chóng thành chất chuyển hóa có hoạt tính, nồng độ cao nhất trong huyết tương đạt được sau khi uống 1 - 1,5 giờ. Sau đó thuốc được chuyển hóa tiếp thành các chất không còn hoạt tính và được thải trừ ra nước tiểu bằng bài tiết tích cực ở thận.

Chỉ định

Chống đau do co thắt cơ trơn ở đường tiêu hóa như hội chứng ruột kích thích, bệnh đau túi thừa của ruột kêt, đau do co thắt đường mật, cơn đau quặn thận.

Thống kinh nguyên phát.

Chống chỉ định

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Tắc ruột hoặc liệt ruột.

Tắc ruột do phân.

Mất trương lực đại tràng.

Thận trọng

Phải đến khám thầy thuốc nếu xuất hiện các triệu chứng mới hoặc các triệu chứng còn dai dẳng, xấu hổ, không cải thiện sau 2 ngày điều trị.

Viên đạn đặt hậu môn có thể gây phản ứng dương tính khi kiểm tra chống doping. Các vận động viên cần lưu ý.

Thời kỳ mang thai

Mặc dù không gây quái thai nhưng không nên dùng thuốc trong thời kỳ mang thai vì bằng chứng về độ an toàn trong các nghiên cứu tiền lâm sàng còn giới hạn.

Thời kỳ cho con bú

Không nên dùng thuốc trong thời kỳ cho con bú vì bằng chứng về độ an toàn còn giới hạn.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Buồn nôn, đau đầu, chóng mặt, ngứa, phát ban, phản ứng dị ứng (kể cả phản vệ).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR thường nhẹ, không cần phải xử trí. Nếu thấy ngứa, phát ban, cần ngừng thuốc, theo dõi phản ứng phản vệ tuy rất hiếm xảy ra.

Liều lượng và cách dùng

Dùng đường uống hoặc đặt hậu môn.

Uống: Người lớn (kể cả người cao tuổi) mỗi lần 60 - 120 mg dưới dạng citrat, ngày 1 - 3 lần.

Đặt hậu môn: Mỗi lần 80 mg, ngày 2 - 3 lần.
Trẻ em dưới 12 tuổi không nên dùng.

Độ ổn định và bảo quản

Để ở nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 25 °C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Hạ huyết áp và triệu chứng nhiễm độc giống atropin.
Xử trí: Như khi ngộ độc atropin: Nếu do uống quá liều thì phải rửa dạ dày, nén cho uống than hoạt tính trước khi rửa dạ dày và cần có biện pháp hỗ trợ điều trị hạ huyết áp.

Thông tin qui chế

Alverin citrat 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

Akavic; Averinal; Beclorax; Cadispasmin; Dofopam; Dospasmin; Eftispasmin; Gloverin; Harine; Kasparin; Medilspas; Motalv; NDC-Alverin; Nicspa; NIC-SPA; pms-Sparenil; Qbipharine; Quinospastyl; Savisang; Spacmarizine; Spalaxin; Spas-Agi; Spas-Meyer; Spasdipyrin; Spasmaboston; Spasmalyline; Spasmavidi; Spasmcil; Spasmebi; Spasmedil; Spasovanin; Spaspyzin; Spasrincaps, Spasvina; Vacoverin.

AMANTADIN

Tên chung quốc tế: Amantadine.

Mã ATC: N04BB01.

Loại thuốc: Thuốc kháng virus cúm A; thuốc điều trị bệnh Parkinson.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dùng dưới dạng amantadin hydrochlorid hoặc amantadin sulfat.

Viên nén 100 mg.

Viên nang 100 mg.

Sirô 10 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Amantadin là một dẫn chất tổng hợp từ adamantan (1 amin ba vòng đối xứng). Thuốc có hai tác dụng khác nhau và không liên quan đến nhau: Tác dụng kháng virus cúm A (chủng nhạy cảm) và tác dụng chống hội chứng Parkinson.

Tác dụng kháng virus cúm typ A chủng nhạy cảm, nhưng không hoặc có rất ít hoạt tính đối với virus cúm B. Cơ chế tác dụng chưa được biết đầy đủ. Khi uống, amantadin ức chế virus sao chép do ngăn chặn hoạt tính của protein M₂ của virus cúm A. Protein M₂ là một protein của toàn bộ màng virus, có chức năng như một kênh ion cần thiết để hạt virus (virion) mất lớp vỏ bọc, nên khi protein M₂ bị ức chế, amantadin làm hạt virus không mất màng bao vỏ bọc nên không giải phóng được acid nucleic vào trong tế bào túc chũ, do đó làm giảm tạo thành các hạt virus (virion) mới, như vậy làm giảm lây nhiễm sang các tế bào mới.

Trong giai đoạn cuối của chu trình sao chép, amantadin cũng ngăn chặn sự trưởng thành của virus ở một vài chủng cúm A (thí dụ chủng H₇). Amantadin không tác động đến sự bám dính và xâm nhập của virus cúm A vào tế bào, cũng như không cản trở tổng hợp các phân tử của virus, chức năng tế bào bình thường, tạo miễn dịch do vắc xin virus cúm bắt hoạt.

Amantadin được dùng để điều trị triệu chứng nhiễm đường hô hấp không có biến chứng và dự phòng nhiễm cúm do virus cúm A nhạy

cảm với thuốc. Trước khi dùng thuốc, phải tham khảo các khuyến cáo dịch cúm của địa phương, vì các chủng virus cúm lưu hành và tính nhạy cảm với thuốc liên tục thay đổi, và khả năng xuất hiện virus cúm kháng amantadin có thể làm giảm hiệu quả của thuốc. Khi dùng amantadin trong vòng 24 - 48 giờ sau khi bắt đầu có triệu chứng cúm typ A ở người lớn và trẻ em khỏe mạnh, thuốc đã làm giảm sinh sản virus và làm giảm sốt (cường độ và thời gian), đau đầu, các triệu chứng hô hấp, và người bệnh trở lại bình thường nhanh. Chưa rõ kết quả khi điều trị muộn sau 48 giờ. Hiệu quả điều trị amantadin để phòng ngừa các biến chứng nặng của cúm A chưa rõ, số liệu còn ít.

Biện pháp dự phòng cúm mùa và biến chứng nặng của cúm chủ yếu là hàng năm dùng vắc xin cúm mùa bắt hoạt. Amantadin dùng để phòng nhiễm cúm mùa virus A có hiệu quả khoảng 60 - 90% đối với nhiễm cúm A nhạy cảm. Nhưng amantadin chỉ có hiệu quả dự phòng cúm virus A, còn oseltamivir và zanamivir có hiệu quả dự phòng đối với cả 2 cúm A và B khi các chủng nhạy cảm với thuốc. Tác dụng bảo vệ của amantadin và của vắc xin phòng cúm có tác dụng cộng lực.

Nhiễm cúm gia cầm virus A: Tổ chức Y tế thế giới khuyến cáo nên dùng một thuốc ức chế neuraminidase (như oseltamivir) để điều trị cúm gia cầm. Không nên dùng amantadin đơn độc khi đã có sẵn oseltamivir. Tuy nhiên có thể điều trị viêm phổi nặng hoặc diễn biến nặng bằng một thuốc ức chế neuraminidase và một adamantan nếu biết virus H₅N₁ nhạy cảm với adamantan.

Ngoài ra, amantadin còn được dùng để điều trị zona.

Tác dụng chống hội chứng Parkinson: Amantadin tác dụng nhanh trong vòng 48 giờ sau khi uống. Hiệu quả nhằm vào tam chứng của bệnh Parkinson (run, cứng cơ, mất vận động), nhưng chứng mất vận động được cải thiện nhiều. Amantadin cũng có tác dụng đối với các biến chứng ngoại tháp do các thuốc an thần kinh, hiệu quả tương đương các thuốc kháng acetylcholin tổng hợp. Amantadin được dùng trong các hình thái nhẹ và mới bắt đầu gây khó chịu trong sinh hoạt, hoặc người bệnh không dung nạp được liều tối ưu của levodopa do có các tai biến phụ; ở những người bệnh này, cho phụ thêm amantadin có thể cho kết quả tốt. Hiệu quả điều trị cuối cùng của amantadin kém hơn levodopa.

Cơ chế tác dụng hiện nay chưa biết đầy đủ: Các triệu chứng của bệnh Parkinson được coi là do thiếu hụt dopamin ở các thể vân của não. Amantadin làm tăng giải phóng dopamin ở tiền sinap, chẹn tái hấp thu dopamin vào các nơron tiền sinap, đồng thời có một số tác dụng kháng acetylcholin. Amantadin cũng có khả năng làm giảm loạn vận động (dyskinesia) gây ra do levodopa ở bệnh nhân bị bệnh Parkinson, có thể là do thuốc tác động như một thuốc đối kháng thụ thể N-methyl-D-aspartat.

Dược động học

Hấp thu: Amantadin hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Sau khi uống duy nhất một nang 100 mg, C_{max} trong huyết tương đạt được 0,22 microgam/ml trong vòng 3,3 giờ. Nếu uống dung dịch 100 mg, C_{max} khoảng 0,24 microgam/ml trong vòng 2 - 4 giờ. Nếu uống dung dịch 100 mg ngày 2 lần trong 15 ngày, C_{max} khoảng 0,47 microgam/ml. Nếu uống viên 200 mg lúc đói ở người trưởng thành 19 - 27 tuổi hoặc ở người 60 - 70 tuổi, C_{max} tương ứng khoảng 0,51 hoặc 0,8 microgam/ml. Nồng độ amantadin trong huyết thanh ở người cao tuổi uống liều 100 mg hàng ngày xấp xỉ nồng độ đạt được ở người trẻ tuổi uống liều 200 mg hàng ngày; chưa rõ như vậy là do suy giảm chức năng thận ở người cao tuổi hay do các yếu tố khác liên quan đến tuổi. Sau khi uống 200 mg hàng ngày, 3 người bệnh bị suy thận nặng có biểu hiện nhiễm độc, nồng độ ổn định cao trong máu (2,5 - 4,4 microgam/ml). Dưới 50% người uống 1 liều duy nhất 200 mg amantadin đã phát hiện được một chất chuyển hóa

của amantadin, chất acetylamantadin trong huyết tương. Ở những người phát hiện được trong huyết tương chất chuyển hóa đó, nồng độ của chất chuyển hóa này biểu hiện tới 80% nồng độ amantadin hiện có.

Sinh khả dụng là 86 - 90%.

Phân bố: Thuốc phân bố vào các mô và dịch cơ thể chưa được biết đầy đủ. Ở động vật, thuốc phân bố vào tim, phổi, gan, thận và lách. Sau khi uống amantadin, thuốc phân bố vào nước mũi, nồng độ thuốc thấp hơn nồng độ huyết tương. Thuốc phân bố một tỷ lệ lớn vào hồng cầu; tỷ lệ thuốc trong hồng cầu/thuốc trong huyết tương là 2,7 ở nam có chức năng thận bình thường và 1,4 ở nam có chức năng thận bị tổn thương nặng. Ở một bệnh nhân, nồng độ amantadin trong dịch não tuy xấp xỉ bằng $\frac{1}{2}$ nồng độ trong máu. Amantadin phân bố vào sữa mẹ. Thể tích phân bố sau khi tiêm tĩnh mạch amantadin: 3 - 8 lít/kg ở người khỏe mạnh. Amantadin gắn vào protein huyết thanh khoảng 67% trong phạm vi nồng độ 0,1 - 2 microgam/ml.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ của amantadin thay đổi từ 9 - 37 giờ, trung bình 24 giờ hoặc thấp hơn. Hệ số thanh thải của amantadin giảm, nồng độ thuốc tăng trong huyết tương và nửa đời thải trừ có thể kéo dài ở người cao tuổi khỏe mạnh so với người trưởng thành ít tuổi hơn. Ở nam, cao tuổi (60 - 76 tuổi), amantadin có nửa đời khoảng 29 giờ (trong khoảng 20 - 41 giờ).

Ngoài ra, nửa đời amantadin kéo dài ít nhất gấp 2 - 3 lần ở người có chức năng thận suy giảm (thí dụ $\text{Cl}_{\text{cr}} < 40 \text{ ml/phút}/1,73\text{m}^2$). Nửa đời dao động từ 18,5 - 81,3 giờ ở người bệnh có hệ số thanh thải creatinin 13,7 - 43,1 ml/phút/ $1,73\text{m}^2$ và trung bình là 8,3 ngày (trong khoảng 7 - 10,3 ngày) ở người bệnh đang thải phân máu nhiều ngày.

Thuốc bài tiết qua nước tiểu (80 - 90% ở dạng không đổi) qua cầu thận và ống thận. Tuy nhiên đã xác định được ít nhất 8 chất chuyển hóa. Amantadin bị N-acetyl hóa và khoảng 5 - 15% liều hấp thu được bài tiết ra nước tiểu dưới dạng acetylamantadin.

Acid hóa nước tiểu làm tăng tốc độ bài tiết thuốc. Amantadin đào thải rất ít qua thải phân máu. Ở người suy thận uống 1 liều 300 mg, chỉ 5% liều hoặc ít hơn được thải trừ vào dịch thải phân sau 4 giờ thải phân máu.

Chỉ định

Hội chứng Parkinson.

Hội chứng ngoại tháp do các thuốc an thần kinh.

Phòng và điều trị cúm A (khi biết chắc hoặc nghi ngờ do virus cúm A nhạy cảm với thuốc).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với adamantan (amantadin, rimantadin) hoặc với một thành phần của thuốc.

Có tiền sử loạn tâm thần.

Phụ nữ đang mang thai.

Phụ nữ đang cho con bú.

Thận trọng

Phải thông báo cho người bệnh là thuốc ảnh hưởng xấu lên khả năng tập trung và khả năng phối hợp vận động, ở người cần có phản xạ nhanh, ví dụ người vận hành máy móc hoặc lái xe có động cơ. Phải giảm liều và theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu ngộ độc amantadin ở các đối tượng sau:

Suy thận, hoặc mắc bệnh gan.

Suy tim ứ máu, phù ngoại vi, hạ huyết áp thê đúng.

Loạn tâm thần, co giật.

Đang dùng thuốc có tác dụng kích thích hệ thần kinh trung ương.

Quá 65 tuổi.

Có tiền sử viêm da dạng eczema.

Ngừng dùng thuốc đột ngột ở người bệnh Parkinson sẽ làm bệnh tiến triển xấu đi nhanh chóng.

Do amantadin có thể làm dãn đồng tử, thuốc không được dùng cho người bị glôcôm góc đóng chưa được điều trị.

Phải theo dõi cẩn thận khi giảm liều amantadin hoặc ngừng thuốc, đặc biệt ở người đang dùng thuốc an thần kinh, vì có thể xuất hiện hội chứng ác tính an thần kinh.

Phải chú ý đến chủng virus A kháng thuốc trước khi điều trị. Phải tham khảo thông báo dịch tễ địa phương.

Người mắc bệnh Parkinson không được uống nhiều rượu trong thời gian dùng thuốc.

Phụ nữ mang thai hoặc cho con bú.

Động kinh hay loét dạ dày.

Thời kỳ mang thai

Chóng chỉ định dùng cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chóng chỉ định trong thời kỳ cho con bú. Amantadin làm tăng hoạt tính dopamin, ảnh hưởng lên sự bài tiết prolactin của tuyến yên, có thể dẫn đến ngừng bài tiết sữa.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Da: Mạng lưới xanh tím: Rối loạn vận mạch ở da làm cho da bị đổi màu, có các vân (xảy ra khi uống thuốc dài ngày, chủ yếu ở chi dưới, không có rối loạn chức năng thận hay tim mạch, mà là do co thắt tiêu động mạch và tiêu tĩnh mạch ở da; triệu chứng này giảm khi đê chân cao. Thường xuất hiện trong vòng 1 tháng đến 1 năm sau khi bắt đầu uống amantadin).

Tâm thần: Chóng mặt, mất ngủ, trầm cảm, lo âu, dễ bị kích thích, lú lẫn, nhức đầu.

Tim mạch: Hạ huyết áp thê đúng, phù ngoại biên.

Tiêu hóa: Chán ăn, táo bón, ỉa chảy, buồn nôn, khô miệng.

Hô hấp: Khô mũi.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Hô hấp: Khó thở.

Hệ thần kinh trung ương: Mất phối hợp động tác, khó phát âm.

Tâm thần: Loạn tâm thần, khó tập trung, ảo giác, hình thành ý tưởng tự tú.

Tiết niệu - sinh dục: Bí đái, đái rắt.

Mắt: Rối loạn thị giác, phù giác mạc, liệt dây thần kinh thị giác.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Giảm bạch cầu, giả bạch cầu trung tính.

Da: Nỗi mẩn, viêm da dạng eczema.

Thần kinh: Động kinh. Hội chứng ác tính an thần kinh (khi giảm liều hoặc ngừng thuốc)

Mắt: Con đao nhãn cầu.

Tiết niệu - sinh dục: Giảm tình dục, rối loạn xuất tinh.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Theo dõi thường xuyên chức năng thận và các triệu chứng rối loạn thần kinh.

Ngừng thuốc nếu cần.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Uống amantadin 1 lần hoặc tốt nhất chia làm 2 lần để giảm thiểu tác dụng phụ. Nếu mất ngủ, uống liều cuối cách xa giờ ngủ.

Liều dùng:

Điều trị bệnh Parkinson:

Liều pháp dùng 1 thuốc: Liều thông thường là 100 mg/lần, ngày uống 2 lần. Liều tối đa là 400 mg/ngày, chia làm nhiều lần. Cần

theo dõi chặt chẽ người dùng amantadin liều cao. Phải dùng liều thấp nhất có hiệu quả đối với người bệnh trên 65 tuổi vì có tiềm năng hệ số thanh thải thận bị giảm ở lứa tuổi này. Khi ngừng điều trị amantadin, phải giảm liều dần dần để tránh bệnh nặng lên. Cách 1 tuần, giảm nửa liều.

Dùng kết hợp với levodopa: Liều duy trì của amantadin là 100 - 200 mg/ngày; còn liều levodopa thì được tăng dần lên, như vậy làm giảm bớt được dao động tác dụng đối khi xảy ra do dùng liệu pháp dopamin đơn độc, nhưng amantadin cũng rất hữu ích đối với người bệnh không thể tăng liều levodopa do tác dụng không mong muốn. Đối với người mắc bệnh nặng kết hợp hoặc người đang uống liều cao các thuốc chống Parkinson khác: liều ban đầu là 100 mg/ngày. Sau 7 - 14 ngày dùng liều 100 mg/ngày, liều có thể tăng lên 100 mg/lần, 2 lần mỗi ngày nếu cần.

Không được ngừng amantadin đột ngột ở người bệnh Parkinson.
Điều trị các hội chứng ngoại tháp: 100 mg/lần, ngày uống hai lần; liều tối đa là 300 mg/ngày chia làm 3 lần.

Điều trị và phòng bệnh cúm A nhạy cảm với thuốc không biến chứng:

Người lớn (thiếu niên và người trưởng thành < 65 tuổi): Liều thông thường: 200 mg/ngày, có thể uống 1 lần, hoặc tốt hơn chia làm 2 lần. Liều này cần giảm ở người bị suy tim sung huyết, phù ngoại biên, hạ huyết áp thể đứng hoặc suy thận. Nhà sản xuất cho rằng liều 100 mg/ngày được khuyến cáo dùng cho người có biểu hiện nhiễm độc hệ thần kinh trung ương hoặc ở bộ phận khác khi dùng liều 200 mg.

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi): 100 mg/ngày uống 1 lần (liều tối đa). Liều này có thể giảm đối với một số người cao tuổi.

Trẻ em: 1 - 9 tuổi: 5 mg/kg/ngày chia làm 2 lần (Nhà sản xuất khuyến cáo: 4,4 - 8,8 mg/kg/ngày). Tối đa 150 mg/ngày; ≥ 10 tuổi và < 40 kg: 5 mg/kg/ngày. Tối đa 150 mg/ngày; ≥ 10 tuổi và > 40 kg: 100 mg/lần ngày uống 2 lần.

Thời gian điều trị: Khi điều trị, amantadin phải cho uống càng sớm càng tốt, nên trong vòng 24 - 48 giờ sau khi có triệu chứng hô hấp do cúm A. Điều trị kéo dài có thể cho tới 5 ngày hoặc 24 - 48 giờ sau khi hết các triệu chứng. Khi dự phòng, amantadin thường cho trong 2 - 4 tuần sau khi tiêm vắc xin phòng virus cúm (dùng để hỗ trợ cho tiêm vắc xin). Thời gian dự phòng bằng thuốc kháng virus phụ thuộc vào từng người bệnh. Để có hiệu quả tối đa, phải uống thuốc kháng virus hàng ngày trong thời gian hoạt động của cúm trong cộng đồng.

Liều trong suy thận:

Liều amantadin phải được điều chỉnh cẩn thận khi dùng cho người suy thận. Một số nhà sản xuất khuyến cáo phải lấy máu thường xuyên để định lượng nồng độ thuốc.

Một số nhà sản xuất đã khuyến cáo như sau: Cl_{cr} : 15 - 50 ml/phút/1,73m²: Ngày đầu 200 mg, tiếp theo liều duy trì 100 mg/lần/ngày cho người bệnh có Cl_{cr} : 30 - 50 ml/phút/1,73m² hoặc 1 lần cách nhau 2 ngày cho người bệnh có Cl_{cr} : 15 - 29 ml/phút/1,73m². Người bệnh có $Cl_{cr} < 15$ ml/phút/1,73m² và thâm phân máu uống 200 mg cách nhau 7 ngày/lần.

Vì điều chỉnh liều dựa vào độ thanh thải creatinin có thể chỉ ước lượng liều tối ưu cho từng người bệnh, nên phải theo dõi cẩn thận các bệnh nhân để phát hiện sớm các tai biến phụ và liều có thể phải giảm thêm hoặc ngừng thuốc nếu cần.

Thâm phân máu rất ít có tác dụng đào thải amantadin.

Tương tác thuốc

Thuốc kháng acetylcholin: Amantadin có thể làm tăng tác dụng thần kinh và tác dụng kháng acetylcholin ở người đang dùng thuốc có hoạt tính kháng acetylcholin. Nếu dùng amantadin cho người bệnh đã dùng tới gần ngưỡng dung nạp của thuốc kháng

acetylcholin, có thể xảy ra nhiễm độc atropin gây bị l้า về đêm và hoang tưởng. Liều của thuốc kháng acetylcholin phải giảm trước khi bắt đầu liều pháp amantadin hoặc phải giảm liều của cả 2 thuốc trước khi xuất hiện tác dụng phụ giống atropin.

Vắc xin virus cúm: Amantadin hydrochlorid không cản trở đáp ứng miễn dịch của vắc xin cúm bất hoạt và thuốc có thể cho đồng thời với vắc xin.

Tính an toàn và hiệu quả của dùng đồng thời vắc xin virus cúm sống vào mũi và thuốc kháng virus cúm (như amantadin, oseltamivir, rimantadin, zanamivir) chưa được nghiên cứu. Vì các thuốc kháng virus cúm làm giảm sao chép của virus cúm, nên không được dùng vắc xin virus cúm sống vào mũi cho tới khi ít nhất 48 giờ sau khi ngừng amantadin và không được cho amantadin ít nhất 2 tuần sau khi dùng vắc xin virus sống nhỏ mũi.

Thuốc kích thích hệ thần kinh trung ương: Để tránh khả năng tăng kích thích hệ TKTW do tác dụng cộng lực, cần thận trọng khi dùng amantadin cho người đang dùng các thuốc kích thích TKTW.

Cotrimoxazol: Mê sảng nhiễm độc đã xảy ra ở một người bệnh dùng ổn định amantadin, khi bắt đầu dùng cotrimoxazol. Khi ngừng dùng thuốc, hết mê sảng.

Thuốc chống loạn nhịp: Quinin và quinidin làm giảm thanh thải amantadin qua thận.

Thuốc lợi tiểu: Bệnh nhân Parkinson đã ổn định với amantadin liều 300 mg/ngày đã phát triển các triệu chứng nhiễm độc của amantadin như mất phổi hợp động tác khi đi, giật cơ và lú lẫn 7 ngày sau khi bắt đầu điều trị triamteren và hydrochlorothiazid. Tác dụng này được cho là do ống thận giảm tiết amantadin.

Thuốc kháng histamin có tác động đến hệ thần kinh trung ương (thuốc có tác dụng kháng acetylcholin) dùng đồng thời với amantadin có thể làm tăng các tác dụng phụ lên hệ thần kinh.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản amantadin trong lọ kín, để nơi khô ráo, nhiệt độ 15 - 30 °C. Tránh để đông lạnh dung dịch amantadin.

Quá liều và xử trí

Không có thuốc giải đặc hiệu đối với quá liều amantadin. Nếu quá liều mới xảy ra, thi cần rửa ngay dạ dày hoặc gây nôn. Cần phải điều trị hỗ trợ toàn thân (đảm bảo thông khí, giữ đường thở thông, cung cấp oxy, hô hấp hỗ trợ) và phải theo dõi tình trạng tim mạch, huyết áp, mạch, hô hấp, thân nhiệt, điện giải, lưu lượng nước tiểu, pH nước tiểu. Cần cho người bệnh nhiều nước và nếu cần thì truyền dịch tĩnh mạch. Có thể dùng chất làm toan nước tiểu để làm tăng tốc độ đào thải amantadin. Cần theo dõi người bệnh xem có dấu hiệu bị kích thích hoặc động kinh không; nếu có thì phải dùng thuốc an thần và thuốc chống co giật. Truyền chậm vào tĩnh mạch physostigmin 1 - 2 mg mỗi lần, cách nhau 1 - 2 giờ cho người lớn và 0,5 mg mỗi lần, cách nhau 5 - 10 phút (tối đa là 2 mg/giờ) cho trẻ em sẽ có tác dụng tốt trong trường hợp hệ thần kinh trung ương bị ngộ độc amantadin. Phải theo dõi xem người bệnh có bị loạn nhịp tim và hạ huyết áp hay không; nếu cần thì phải điều trị loạn nhịp và hạ huyết áp. Phải cẩn thận khi dùng các thuốc cường giao cảm nhằm duy trì tần số tim và huyết áp, vì các thuốc này có thể làm cho người bệnh dễ bị nhịp nhanh thất nghiêm trọng.

AMBROXOL

Tên chung quốc tế: Ambroxol.

Mã ATC: R05CB06.

Loại thuốc: Thuốc long đờm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Ambroxol chủ yếu được dùng dưới dạng muối hydroclorid.

Viên nén 30 mg.

Dung dịch uống, lọ 50 ml: 30 mg/5 ml.

Thuốc tiêm: 15 mg/2 ml.

Khí dung: 15 mg/2 ml.

Sirô: 15 mg/5 ml, 30 mg/5 ml.

Nang giải phóng chậm 75 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ambroxol là một chất chuyển hóa của bromhexin, có tác dụng và công dụng tương tự như bromhexin. Ambroxol có tác dụng làm đờm lỏng hơn, ít quánh hơn nên dễ bị tống ra ngoài, vì vậy thuốc có tác dụng long đờm. Một vài tài liệu có nêu ambroxol cải thiện được triệu chứng và làm giảm số đợt cấp tính trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nặng.

Kết quả nghiên cứu gần đây cho thấy ambroxol có tính chất kháng viêm và có hoạt tính của chất chống oxy hóa. Ngoài ra, ambroxol còn có tác dụng gây tê tại chỗ thông qua chặn kênh natri ở màng tế bào. Ambroxol có thể kích thích tổng hợp và bài tiết chất điện hoạt phế nang. Thuốc đã được coi là một chất hoạt hóa chất điện hoạt phế nang. Tuy vậy, thuốc không có hiệu quả khi dùng cho người mẹ để phòng hội chứng suy hô hấp ở trẻ sơ sinh, nhưng thuốc có hiệu quả khiêm tốn khi điều trị sớm cho trẻ nhỏ phát bệnh.

Khí dung ambroxol có tác dụng đôi với người bệnh ứ protein phế nang, mà không chịu rửa phế quản. Ambroxol cũng có tác dụng bài tiết acid uric qua nước tiểu, tác dụng này phụ thuộc vào liều. Liều tối thiểu có hiệu quả làm giảm acid uric huyết tương khoảng 250 - 500 mg/ngày chia làm 2 lần. Liều cao tối 1 g vẫn dung nạp tốt.

Dược động học:

Ambroxol hấp thu nhanh sau khi uống, thuốc khuếch tán nhanh từ máu đến mô với nồng độ thuốc cao nhất trong phổi. Sinh khả dụng khoảng 70%. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được trong vòng 0,5 - 3 giờ sau khi dùng thuốc. Với liều điều trị, thuốc liên kết với protein huyết tương xấp xỉ 90%. Nửa đời trong huyết tương từ 7 - 12 giờ. Ambroxol được chuyển hóa chủ yếu ở gan. Thuốc bài tiết qua thận khoảng 83%.

Chỉ định

Các bệnh cấp và mạn tính ở đường hô hấp có kèm tăng tiết dịch phế quản không bình thường, đặc biệt trong đợt cấp của viêm phế quản mạn, hen phế quản.

Chống chỉ định

Người bệnh đã biết quá mẫn với ambroxol hoặc các thành phần của thuốc.

Loét dạ dày tá tràng tiến triển.

Thận trọng

Cần chú ý với người bị loét đường tiêu hóa và các trường hợp ho ra máu, vì ambroxol có thể làm tan các cục đông fibrin và làm xuất huyết trở lại. Chỉ điều trị ambroxol một đợt ngắn, không đỡ phải thăm khám lại.

Thời kỳ mang thai

Chưa có tài liệu nói đến tác dụng xấu khi dùng thuốc trong lúc mang thai. Dù sao cũng cần thận trọng khi dùng thuốc này trong 3 tháng đầu của thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có thông tin về nồng độ của bromhexin cũng như ambroxol trong sữa.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Tai biến nhẹ, chủ yếu sau khi tiêm như ợ nóng, khó tiêu,

đôi khi buồn nôn, nôn.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Dị ứng, chủ yếu phát ban.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Phản ứng kiềm phán vẹc cấp tính, nặng, nhưng chưa chắc chắn là có liên quan đến ambroxol, miệng khô và tăng các transaminase.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng điều trị nếu cần thiết.

Liều lượng và cách dùng

Uống: uống với nước sau khi ăn.

Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi: 30 - 60 mg/lần, 2 lần/ngày.

Trẻ em 5 - 10 tuổi: 15 - 30 mg/lần, ngày 2 lần.

Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch

Người lớn và trẻ trên 10 tuổi: 15 mg/lần, ngày 2 - 3 lần.

Trẻ em 5 - 10 tuổi: 7,5 mg/lần, ngày 2 - 3 lần.

Khí dung:

Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi: 15 mg/lần, ngày 1 - 2 lần.

Trẻ em 5 - 10 tuổi: 7,5 mg/lần, ngày 2 - 3 lần.

Tương tác thuốc

Dùng ambroxol với kháng sinh (amoxicilin, cefuroxim, erythromycin, doxycyclin) làm tăng nồng độ kháng sinh trong nhu mô phổi.

Không phối hợp ambroxol với một thuốc chống ho (thí dụ codein) hoặc một thuốc làm khô đờm (thí dụ atropin): Phối hợp không hợp lý.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, ở nhiệt độ phòng.

Quá liều và xử trí

Chưa có báo cáo về dấu hiệu quá liều. Nếu xảy ra, cần ngừng thuốc và điều trị triệu chứng.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Abrocto; Adiovir; Ambrocapp; Ambroco; Ambroflam; Ambron; Ambrotor; Ammuson; Amsolyn YY; Amucap; Ancolator; Axomus; Babysolvan; Becobrol 30; Befabrol; Cadiroxol; Clobunil; Cozz Expec; Halixol; Latoxol; Legomux; Lobonxol; Lucyxone; Meyerbroxol; Mucosolvan; Mussan; Muxol; Nabro; Naroxol; Olesom; Ovenka; Qamasol; Ramol syrup; SAVIBroxol 30; Shinoxol; SP Ambroxol; Unibraxol Tab; Vinka; Xolibrox.

AMIKACIN

Tên chung quốc tế: Amikacin.

Mã ATC: J01GB06, D06AX12; S01AA21.

Loại thuốc: Kháng sinh họ aminoglycosid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch tiêm amikacin sulfat (có sulfit để ổn định): 50 mg/1 ml (dùng cho trẻ em) và 250 mg/ml (2 ml, 4 ml).

Bột amikacin sulfat để pha tiêm (không có sulfit): Lọ 250 mg hoặc 500 mg bột, kèm theo tương ứng 2 ml hoặc 4 ml dung môi để pha thuốc tiêm.

Biểu thị liều lượng và hàm lượng của amikacin sulfat dưới dạng amikacin. 1,3 mg amikacin sulfat tương ứng với 1,0 mg amikacin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Amikacin sulfat là kháng sinh bán tổng hợp họ aminoglycosid. Thuốc diệt khuẩn nhanh do gắn hẳn vào tiểu đơn vị 30S của ribosom vi khuẩn và ngăn chặn sự tổng hợp protein của vi khuẩn. Aminoglycosid bị thu giữ và xâm nhập qua màng tế bào là một quá trình phụ thuộc năng lượng ưa khí. Như vậy, hoạt tính aminoglycosid bị giảm nhiều trong môi trường kỵ khí. Aminoglycosid có đặc điểm là có tác dụng hậu kháng sinh, nghĩa là hoạt tính diệt khuẩn vẫn còn sau khi nồng độ thuốc trong huyết thanh đã xuống dưới nồng độ úc chế tối thiểu. Đặc tính này có thể giải thích hiệu quả của thuốc dùng một lần trong ngày.

Hoạt tính kháng khuẩn của amikacin chủ yếu chống các trực khuẩn Gram âm ưa khí. Amikacin được dùng để điều trị nhiễm khuẩn nặng, kể cả nhiễm khuẩn trong ổ bụng, viêm phúc mạc do các vi khuẩn gram âm nhạy cảm, bao gồm: *Acinetobacter*, *E. coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Pseudomonas*. Amikacin thường dùng đầu tiên để điều trị nhiễm khuẩn Gram âm bệnh viện, nhất là ở những vùng vi khuẩn kháng gentamicin và tobramycin.

Thuốc không có tác dụng chống các vi khuẩn kỵ khí và không tác dụng trong môi trường acid hoặc có áp suất oxygen thấp. Thuốc tác dụng hạn chế đối với đa số vi khuẩn Gram dương. *Strept. pneumoniae* và *Strept. pyogenes* kháng thuốc mạnh. Amikacin tác dụng hiệp đồng với penicillin để úc chế *Strept. faecalis* hoặc *alpha Streptococcus*, với các penicillin chống *Pseudomonas* (aztreonam, imipenem, ceftazidim...) để úc chế *Pseudomonas*, và với metronidazol hoặc các thuốc chống vi khuẩn kỵ khí khác để úc chế các vi khuẩn kỵ khí. Thuốc cũng tác động hiệp đồng với nafcillin hoặc oxacillin để chống *Staphylococcus aureus*.

Amikacin là một aminoglycosid kháng lại phản ứng các enzym làm bất hoạt thuốc do cả 2 loại vi khuẩn Gram âm và Gram dương tiết ra. Do đó, thuốc có thể tác dụng trên các vi khuẩn kháng các aminoglycosid khác.

Theo thông báo của Ban giám sát quốc gia về tính kháng thuốc của vi khuẩn (ASTS) của Bộ Y tế Việt Nam năm 2002: Mức độ kháng amikacin của *Escherichia coli* là 7,5%, mức độ kháng của loài *Enterobacter* là 24,4%, của loài *Klebsiella* là 18,1%, của loài *Citrobacter* là 19,2%, của loài *Proteus*, là 10,7%, của *Staphylococcus aureus* là 20,8%, của *Moraxella catarrhalis* là 0%. *Pseudomonas aeruginosa* kháng amikacin là 33%, loài *Acinetobacter* là 46,7%, *Staphylococcus viridans* là 85,4%, *Staphylococcus pyogenes* là 67,2%.

Dược động học

Amikacin hấp thu kém qua đường tiêu hóa. Sau khi tiêm bắp 1 liều đơn 7,5 mg/kg amikacin cho người lớn có chức năng thận bình thường nồng độ đỉnh huyết tương 17 - 25 microgam/ml đạt được trong 45 phút đến 2 giờ. Khi truyền tĩnh mạch với liều 7,5 mg/kg trong 30 phút, nồng độ đỉnh của thuốc trung bình 38 microgam/ml đạt ngay sau khi truyền, giảm xuống 18 microgam/ml 1 giờ sau và 0,75 microgam/ml 10 giờ sau.

Sau khi tiêm 10 giờ, amikacin khuếch tán nhanh vào cơ thể (xương, tim, túi mật, mô phổi, mật, đờm, chất tiết phế quản, dịch màng phổi và hoạt dịch).

Nửa đời trong huyết thanh là 2 - 3 giờ ở người có chức năng thận bình thường và 30 - 86 giờ ở người có suy chức năng thận nặng. Nửa đời trong huyết thanh là 4 - 5 giờ ở trẻ nhỏ 7 hoặc trên 7 ngày tuổi để đủ tháng, 7 - 8 giờ ở trẻ để nhẹ cân 1 - 3 ngày tuổi.

Ở người lớn có chức năng thận bình thường, 94 - 98% liều đơn, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, đào thải không biến đổi qua cầu thận trong vòng 24 giờ.

Amikacin thẩm qua nhau thai và khuếch tán vào dịch nước ối. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh của thai nhi bằng 16% nồng độ đỉnh trong huyết thanh của bà mẹ.

Ở trẻ sơ sinh, tiêm bắp liều 7,5 mg/kg amikacin thì sau 30 phút nồng độ đỉnh trong huyết thanh là 17 - 20 microgam/ml. Ở trẻ em 3,5 tháng tuổi, sau 30 - 60 phút nồng độ đỉnh trong huyết thanh là 11,8 - 23 microgam/ml và sau 12 giờ không phát hiện được thuốc ở trong huyết thanh. Trẻ em đến 6 tuổi với liều tiêm bắp 7,5 mg/kg thuốc amikacin, sau 30 phút đến 60 phút nồng độ đỉnh trong huyết thanh là 9 - 29 microgam/ml và sau 12 giờ không phát hiện được thuốc ở trong huyết thanh.

Nồng độ amikacin thẩm rất thấp vào dịch não tủy sau khi tiêm bắp hoặc tĩnh mạch. Ở trẻ nhỏ, nồng độ thuốc trong dịch não tủy bằng 10 - 20% nồng độ thuốc trong huyết thanh đồng thời, nhưng khi màng não bị viêm, nồng độ thuốc trong dịch não tủy có thể bằng 50% nồng độ thuốc trong huyết thanh đồng thời.

Thẩm phân máu và màng bụng loại bỏ được amikacin.

Chỉ định

Điều trị nhiễm khuẩn ổ bụng nặng (kể cả viêm phúc mạc) do các vi khuẩn Gram âm, cần kết hợp với các kháng sinh khác.

Amikacin kết hợp với ampicilin hoặc cephalosporin thế hệ 3 điều trị viêm màng não do vi khuẩn gram âm.

Điều trị nhiễm khuẩn nặng, đe dọa tính mạng, đặc biệt chua biết nguyên nhân hoặc nhiễm khuẩn máu nghi do trực khuẩn Gram âm. Thuốc dùng phối hợp với cephalosporin, penicilin và các kháng sinh khác, phụ thuộc vào loại nhiễm khuẩn.

Điều trị phái dựa vào kết quả nuôi cấy vi khuẩn.

Thông thường, nên phối hợp với một kháng sinh beta-lactam.

Khi nhiễm khuẩn toàn thân do *P. aeruginosa*, phối hợp với piperacilin.

Nếu viêm nội tâm mạc do *S. faecalis* hoặc *alpha Streptococcus*, phối hợp với ampicilin hoặc benzylpenicilin tương ứng.

Để điều trị vi khuẩn kỵ khí, phối hợp với metronidazol hoặc một thuốc chống vi khuẩn kỵ khí khác.

Gentamicin vẫn là thuốc hàng đầu để điều trị nhiễm khuẩn Gram âm, đặc biệt vì rẻ. Amikacin chỉ được dùng đặc biệt trong các trường hợp có thể có kháng gentamicin hoặc tobramycin.

Chống chỉ định

Quá mẫn với các aminoglycosid, bệnh nhược cơ.

Thận trọng

Phải dùng amikacin thận trọng, đặc biệt đối với người cao tuổi và trẻ nhỏ, vì có nguy cơ cao độc cho tai và thận. Phải giám sát chức năng thính giác và chức năng thận. Tránh dùng thuốc kéo dài và/hoặc lặp lại. Cần phải tránh dùng đồng thời hoặc nối tiếp với các thuốc khác có độc tính cho thính giác hoặc thận (cả dùng toàn thân và tại chỗ).

Không dùng quá liều khuyến cáo.

Nhất thiết phải định lượng nồng độ thuốc trong huyết thanh khi dùng cho người bị tổn thương thận.

Khi người bệnh uống nhiều nước và có chức năng thận bình thường thì ít nguy cơ nhiễm độc thận, nếu không vượt quá liều khuyến cáo. Việc kiểm tra chức năng thận trong quá trình điều trị bằng aminoglycosid ở người bệnh cao tuổi có suy giảm chức năng thận là đặc biệt quan trọng.

Phải dùng thận trọng amikacin với các người bệnh rối loạn hoạt động cơ, như nhược cơ hoặc Parkinson, vì thuốc này làm yếu cơ trầm trọng, do tác dụng kiềm cura của thuốc lên liên kết thần kinh cơ. Giống các kháng sinh khác, dùng amikacin có thể gây tăng sinh các vi sinh vật không nhạy cảm. Nếu xuất hiện điều đó, phải tiến hành điều trị thích hợp.

Thời kỳ mang thai

Aminoglycosid có thể gây hại cho thai nhi khi dùng cho người mang thai.

Nếu dùng amikacin trong khi mang thai hoặc bắt đầu có thai trong khi đang dùng thuốc, người bệnh phải được thông báo là có khả năng nguy hiểm cho thai nhi, kể cả hội chứng nhược cơ. Vì vậy, việc dùng thuốc an toàn cho người mang thai chưa được xác định.

Thời kỳ cho con bú

Amikacin khuếch tán rất ít vào sữa mẹ. Không biết rõ amikacin có đào thải vào trong sữa hay không. Theo nguyên tắc chung, không cho con bú khi dùng thuốc, vì nhiều thuốc được tiết vào sữa.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR phụ thuộc vào liều dùng.

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: Chóng mặt.

Tiết niệu: Protein niệu, tăng creatinin và tăng urê máu.

Thính giác: Giảm khả năng nghe, độc với hệ tiền đình như buồn nôn và mất thăng bằng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100

Toàn thân: Sốt.

Máu: Tăng bạch cầu ái toan.

Da: Ngoại ban.

Gan: Tăng transaminase.

Tiết niệu: Tăng creatinin máu, albumin niệu, nước tiểu có hồng cầu, bạch cầu và dài ít.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Toàn thân: Nhức đầu.

Máu: Thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Tuần hoàn: Tăng huyết áp.

Thần kinh: Dị cảm, run, nhược cơ, liệt.

Các cơ quan khác: Đau khớp.

Tai: Điếc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các thuốc lợi tiểu tác dụng nhanh như furosemid tăng nguy cơ độc với thính giác và thận.

Nếu người bệnh trước đó đã điều trị với các thuốc có nguy cơ độc với tai hoặc thận như các aminoglycosid khác thì phải chú ý đến sự nguy hiểm do tích lũy thuốc.

Một số chế phẩm có chứa natri sulfit (chất ổn định) có thể gây dị ứng mạnh, đặc biệt với người có tiền sử hen.

Khi suy thận, chỉ dùng amikacin khi thật cần và điều chỉnh liều theo sự thay đổi nồng độ creatinin máu hoặc độ thanh thải creatinin.

Phải giám sát chức năng thận và thính giác. Cần phải kiểm tra nồng độ thuốc trong huyết thanh.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Amikacin sulfat dùng tiêm bắp hoặc truyền tĩnh mạch. Để tiêm bắp, dùng dung dịch săn có, có nồng độ thích hợp 50 hoặc 250 mg/ml, không được pha loãng. Để truyền tĩnh mạch, đối với người lớn, pha 500 mg amikacin vào 100 - 200 ml dung dịch truyền thông thường như dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dextrose 5%. Liều thích hợp amikacin phải truyền trong 30 - 60 phút.

Đối với trẻ em, thể tích dịch truyền phụ thuộc vào nhu cầu người bệnh, nhưng phải đủ để có thể truyền trong 1 - 2 giờ ở trẻ nhỏ, hoặc 30 - 60 phút ở trẻ lớn.

Liều lượng:

Liều amikacin sulfat được tính theo amikacin và giống nhau khi tiêm bắp hoặc tĩnh mạch. Liều lượng phải dựa vào cân nặng lý tưởng tính theo chiều cao.

Liều thông thường đối với người lớn và trẻ lớn tuổi, có chức năng thận bình thường là 15 mg/kg/ngày, chia làm các liều bằng nhau để tiêm cách 8 hoặc 12 giờ/lần.

Liều hàng ngày không được vượt quá 15 mg/kg hoặc 1,5 g. Điều trị không nên kéo dài quá 7 - 10 ngày và tổng liều ở người lớn không được vượt quá 15 g. Cần tránh nồng độ đỉnh trong huyết tương lớn hơn 30 - 35 microgram/ml và nồng độ đáy trong huyết tương lớn hơn 5 - 10 microgram/ml.

Trẻ sơ sinh và trẻ đẻ non: Liều nạp đầu tiên 10 mg/kg, tiếp theo là 7,5 mg/kg cách nhau 12 giờ/lần.

Hiện nay có chứng cứ là tiêm kháng sinh nhóm aminoglycosid 1 lần/ngày, ít nhất cũng tác dụng bằng và có thể ít độc hơn khi liều được tiêm làm nhiều lần trong ngày. Tiêm amikacin ngày 1 lần thuận tiện hơn, cho nồng độ thuốc thỏa đáng trong huyết thanh, và trong nhiều trường hợp đã thay thế hẵn phác đồ tiêm nhiều lần hàng ngày (tiêm làm 2 - 3 lần trong 24 giờ). Phải tham khảo hướng dẫn của địa phương nếu có về liều lượng và nồng độ thuốc trong huyết thanh. Phải tránh dùng phác đồ liều cao, tiêm 1 lần/ngày amikacin cho người bị viêm nội tâm mạc do vi khuẩn Gram dương, viêm nội tâm mạc HACEK (*Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella*), bông trên 20% diện tích cơ thể, sốt giảm bạch cầu trung tính, viêm màng não hoặc $Cl_{cr} < 20$ ml/phút. Hiện nay chưa có đủ chứng cứ để khuyến cáo dùng liều cao, tiêm 1 lần/ngày cho người mang thai.

Ở người có tổn thương thận, nhất thiết phải định lượng nồng độ amikacin huyết thanh, phải theo dõi kỹ chức năng thận và phải điều chỉnh liều.

Căn cứ vào nồng độ thuốc trong huyết thanh và mức độ suy giảm của thận, đối với người suy thận, có thể dùng các liều 7,5 mg/kg thể trọng, theo các khoảng cách thời gian ghi trong bảng dưới đây, tùy thuộc vào nồng độ creatinin huyết thanh hoặc vào độ thanh thải creatinin.

Creatinin trong huyết thanh (micromol/l)	Độ thanh thải creatinin (ml/phút/1,73 m ²)	Khoảng cách liều dùng (giờ)
≤ 110	> 100	12
111 - 150	100 - 55	15
151 - 200	54 - 40	18
201 - 255	39 - 30	24
256 - 335	29 - 22	30
≥ 336	< 22	≥ 36

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời hoặc nối tiếp amikacin với các tác nhân gây độc với thận hoặc thính giác khác có thể làm tăng độc tính nguy hiểm của aminoglycosid. Dùng amikacin với các thuốc phong bế thần kinh cơ, có thể tăng nguy cơ gây chẹn thần kinh cơ dẫn đến liệt hô hấp. Amikacin có thể làm tăng tác dụng thuốc giãn cơ cura và thuốc gây mê. Amikacin còn có thể tương tác với một số thuốc khác như các penicillin hoạt phổ rộng, furosemid, bumetanid, hoặc indomethacin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản amikacin sulfat tiêm ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh đông lạnh. Nếu giữ ở nhiệt độ phòng, bảo quản được ít nhất 2 năm kể từ ngày sản xuất. Tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Không được trộn lẫn amikacin với các thuốc khác, đặc biệt là với kháng sinh nhóm beta-lactam.

Quá liều và xử trí

Khi gặp quá liều hoặc có phản ứng độc, có thể chảy thận nhân tạo hoặc thâm phân màng bụng để đẩy nhanh quá trình thải trừ amikacin. Ở trẻ sơ sinh, có thể thay máu.

Thông tin qui chế

Amikacin 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

Abicin 250; Akicin inj.; Amikabiotic; Amikacina; Amikaye; Amiktale; Amisine; Amkey; Biodacyna; Chemacin; Daehandakacin; Inakin; Itamekacin; Kacina; Kioso Inj.; Koprixacin Inj; Kupramickin; Likacin; Midakacin; Mikacin; Mikalogis; Psudon; Risabin; Sanmica; Scomik; Selemycin; Siam-Amikacin; Solmiran; Thekacin; Unidikan; Uzix; Vinphaccine.

AMILORID HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Amiloride hydrochloride.

Mã ATC: C03DB01.

Loại thuốc: Thuốc lợi tiểu giữ kali.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén không bao: 5 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Amilorid là một thuốc lợi tiểu giữ kali.

Amilorid có tác dụng giữ kali thông qua ức chế tái hấp thu natri ở óng lợn xa, óng góp nhô phần vỏ và óng góp, điều này làm giảm điện thế âm của lòng óng và làm giảm tiết cả kali và hydro, hậu quả là làm giảm bài xuất kali và hydro. Cơ chế này giải thích phần lớn tác dụng giữ kali của amilorid. Không giống spironolacton, amilorid tác dụng ngay cả khi không có cường aldosteron.

Dược động học

Amilorid hấp thu không hoàn toàn ở đường tiêu hóa. Amilorid hydrochlorid thường bắt đầu tác dụng trong vòng 2 giờ sau khi uống 1 liều, tác dụng lợi tiểu đạt tối đa sau 6 đến 8 giờ, kéo dài khoảng 24 giờ, sinh khả dụng khoảng 50%.

Amilorid hydrochlorid không bị chuyển hóa ở gan, được đào thải qua thận ở dạng không biến đổi. Uống 20 mg amilorid hydrochlorid, khoảng 50% thải trừ qua nước tiểu và 40% qua phân trong vòng 72 giờ. Amilorid hydrochlorid ít tác động đến tốc độ lọc cầu thận hoặc lưu lượng máu qua thận. Nửa đời trong huyết thanh từ 6 đến 9 giờ. Nửa đời cuối cùng là 20 giờ. Bệnh nhân suy thận, nửa đời cuối cùng đến 100 giờ.

Chỉ định

Phù (có liên quan đến suy tim ứ huyết, xơ gan và cường aldosteron, trong tăng huyết áp): Amilorid có thể dùng một mình hoặc phối hợp với các thuốc lợi tiểu nhóm thiazid, clorthalidon hoặc lợi tiểu quai và các thuốc chống tăng huyết áp khác, nhằm tránh mất kali và amilorid được chỉ định cho người cần phải duy trì nồng độ kali huyết bình thường. Đây là một chỉ định quan trọng về mặt lâm sàng, ví dụ với người đang dùng digitalin hoặc có rối loạn nhịp tim nặng.

Tăng huyết áp: Amilorid dùng phối hợp với các thuốc lợi tiểu nhóm thiazid và các thuốc chống tăng huyết áp khác để hạn chế hạ kali huyết.

Xơ gan cổ trướng: Amilorid dùng liều đơn cũng có thể đủ đảm bảo lợi tiểu, hạn chế mất kali và giảm nguy cơ nhiễm kiềm chuyển hóa,

nhưng cũng có thể dùng kết hợp với các thuốc lợi tiểu mạnh hơn khi cần mà vẫn duy trì được cân bằng điện giải trong huyết thanh. Điều trị các loại phù thường kết hợp với các loại lợi niệu có tác dụng nhanh và mạnh như thiazid, furosemid ...

Chống chỉ định

Tăng kali máu khi nồng độ kali trên 5,5 milimol/lít (mmol/lít).

Dùng đồng thời với các thuốc giữ kali khác hoặc bổ sung kali.

Vô niệu, suy thận cấp hoặc mạn, có bệnh thận do đáy tháo đường.

Quá mẫn với amilorid.

Thận trọng

Người bệnh có nguy cơ tăng kali máu như khi nhiễm toan hô hấp hoặc toan chuyển hóa, đáy tháo đường hoặc chức năng thận bị giảm. Khi creatinin máu tăng quá 130 micromol/lít, urê máu tăng trên 10 mmol/lít hoặc người bệnh cao tuổi.

Thận trọng ở người bệnh có suy gan.

Thời kỳ mang thai

Khi nghiên cứu trên động vật, không thấy có nguy cơ đáng kể nào. Tuy nhiên, đối với phụ nữ có thai, chỉ dùng thuốc này khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết rõ amilorid có phân bố trong sữa mẹ hay không. Do tiềm năng phản ứng có hại cho trẻ đang bú, cần quyết định hoạc ngừng cho bú hoạc ngừng thuốc, tùy theo tính quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Ăn không ngon, mệt mỏi, đau đầu, chóng mặt.

Hệ tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng, táo bón, chán ăn, bụng trương.

Chuyển hóa: Tăng kali máu, hạ clor máu.

Cơ - xương: Chuột rút.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Ngứa.

Tim mạch: Hạ huyết áp thể đứng.

Thần kinh trung ương: Dị cảm, lú lẫn, trầm cảm.

Da: Rụng tóc, rụng lông.

Chuyển hóa: Giảm natri huyết, toan chuyển hóa.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Liệt dương.

Tim mạch: Đau thắt ngực, loạn nhịp tim, đánh trống ngực.

Thần kinh trung ương: Run chân tay, bòn chòn, mất ngủ, giảm tình dục.

Tiêu hóa: Khát nước, đầy hơi, khô miệng, khó tiêu, vàng da (1%), xuất huyết tiêu hóa.

Da: Phát ban, ngứa.

Hô hấp: Ho, khó thở, ngạt mũi.

Cơ: Đau ở ngực, lưng, cẳng, tay chân và vai.

Tiết niệu - sinh dục: Đa niệu, khó tiêu tiện, co thắt bàng quang, tăng tạm thời urê, creatinin máu.

Mắt: Rối loạn thị giác.

Tai: Ù tai.

Liều lượng và cách dùng

Nên uống amilorid trong bữa ăn hoặc vừa ăn xong để giảm tác dụng không mong muốn ở đường tiêu hóa.

Amilorid hydroclorid dùng liều đơn: Lúc đầu thường uống 10 mg, 1 lần hoặc 5 mg, 2 lần trong một ngày. Tổng liều trong một ngày không được quá 20 mg amilorid (tương đương 4 viên 5 mg). Sau khi đạt được tác dụng lợi tiểu, có thể giảm liều, mỗi lần giảm 5 mg, cho đến khi đạt liều thấp nhất vẫn có hiệu quả.

Amilorid dùng kết hợp với thuốc lợi tiểu khác:

Khi thuốc lợi tiểu khác được dùng cách quãng, thì phải uống amilorid cùng thời gian với thuốc lợi tiểu đó.

Tăng huyết áp: Mỗi ngày dùng 5 đến 10 mg, đồng thời cùng với liều thông thường trong điều trị cao huyết áp của các thiazid. Thường một ngày không cần thiết dùng quá 10 mg amilorid hydrochlorid. Trong bất kỳ trường hợp nào, một ngày cũng không được dùng quá 20 mg vì tác dụng hạ huyết áp không tăng mà lại gây mất cân bằng chất điện giải.

Suy tim sung huyết: Lúc đầu, dùng 5 đến 10 mg/ngày cùng với liều thường dùng của thuốc lợi tiểu khác. Nếu chưa đạt được lợi tiểu với liều thấp nhất của cả hai thuốc, có thể tăng từ từ liều của cả hai thuốc, song liều amilorid hydrochlorid không được vượt quá 20 mg/ngày. Ngay khi đạt được tác dụng lợi tiểu, thử giảm liều của cả hai thuốc để điều trị duy trì. Liều lượng của cả hai thuốc được xác định bởi sự bài niệu và mức kali máu.

Xơ gan cổ trướng: Nên bắt đầu với liều thấp amilorid (5 mg), cộng với 1 liều thấp của một thuốc lợi tiểu khác. Nếu cần, có thể tăng liều của cả hai thuốc một cách từ từ, song liều amilorid hydrochlorid cũng không được vượt quá 20 mg/ngày.

Người cao tuổi: Bắt đầu 5 mg một lần ngày đầu, sau đó dùng cách nhau.

Người bệnh suy thận: Nếu độ thanh lọc creatinin của thận là 10 - 15 ml/phút, dùng 50% liều bình thường và nếu độ thanh lọc creatinin < 10 ml/phút, không nên dùng.

Ở trẻ em: Chưa xác định được độ an toàn và hiệu quả của thuốc đối với trẻ em. Một số chuyên gia giới thiệu liều dùng 0,4 - 0,625 mg/kg/ngày cho trẻ em tăng huyết áp, đối với trẻ em cân nặng từ 6 - 20 kg.

Tương tác thuốc

Khi dùng amilorid cùng với thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin (ACE), nguy cơ tăng kali máu có thể tăng. Vì vậy, nếu các thuốc này được chỉ định dùng đồng thời do đã xác định kali máu giảm thì phải dùng chúng một cách thận trọng và thường xuyên kiểm tra kali máu.

Không nên dùng lithi cùng amilorid vì nó làm giảm sự thanh thải lithi ở thận và tăng nguy cơ ngộ độc lithi.

Việc dùng đồng thời amilorid hydrochlorid với các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) cũng có thể gây tăng kali máu và suy thận, đặc biệt với người bệnh cao tuổi. Vì vậy, khi dùng đồng thời amilorid với các thuốc chống viêm không steroid, cần phải kiểm tra chức năng thận và mức kali máu một cách thận trọng.

Khi dùng kết hợp với các thuốc lợi tiểu thiazid, amilorid có thể tác dụng hợp lực với thiazid, clorpropamid để làm tăng nguy cơ giảm natri máu.

Tránh ăn nhiều thực phẩm chứa nhiều kali như chuối, cam, chanh, dưa hấu, mận, lê, khoai tây, sữa...

Độ ổn định và bảo quản

Để trong chai lọ kín, ở chỗ mát, tránh ánh sáng và ẩm.

Quá liêu và xử trí

Chưa có số liệu và cũng chưa biết thuốc này có thể thẩm tách được hay không.

Những dấu hiệu và triệu chứng chung nhất là mất nước, mất cân bằng chất điện giải. Phải ngừng dùng thuốc và theo dõi người bệnh chặt chẽ. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu. Nếu mới uống amilorid, phải gây nôn hoặc rửa dạ dày. Nếu kali máu tăng, phải dùng các biện pháp hữu hiệu để giảm kali máu.

AMIODARON

Tên chung quốc tế: Amiodarone.

Mã ATC: C01BD01.

Loại thuốc: Thuốc chống loạn nhịp tim.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 100 mg, 200 mg, 400 mg.

Öng tiêm: 150 mg/3 ml.

Chú ý: Iod chiếm 37,3% (khối lượng/khối lượng) trong phân tử amiodaron hydrochlorid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Amiodaron là một thuốc chống loạn nhịp tim nhóm III (theo phân loại Vaughan Williams). Tác dụng chống loạn nhịp và điện sinh lý của amiodaron phức tạp và khác với tác dụng của các thuốc chống loạn nhịp tim khác hiện có. Nghiên cứu trên động vật cho thấy amiodaron có tác dụng ngăn chặn và/hoặc loại bỏ được các loạn nhịp tim gây ra trong thực nghiệm.

Cơ chế tác dụng chưa được biết đầy đủ. Amiodaron chủ yếu là một thuốc chống loạn nhịp tim nhóm III nhưng cũng có tác dụng giống các nhóm khác, bao gồm một số tác dụng chống loạn nhịp tim của nhóm I. Tác dụng cơ bản của amiodaron trên cơ tim là kéo dài thời gian điện thế hoạt động và thời kỳ tro có hiệu quả dẫn tới chậm quá trình tái cực. Amiodaron ngăn cản ion natri ngoài tế bào đi vào tế bào thông qua kênh natri nhanh, như vậy làm giảm tốc độ khử cực tối đa của pha 0 của điện thế hoạt động. Giống các thuốc chống loạn nhịp tim nhóm I, amiodaron được cho là phối hợp với kênh natri nhanh ở trạng thái bất hoạt và ức chế phục hồi sau tái cực một thời gian và tác dụng chính phụ thuộc điện thế bị phân tách tiếp theo ra khỏi kênh Na. Amiodaron ít có ái lực đối với kênh natri nhanh hoạt hóa.

Tác dụng trên dẫn truyền tim và thời kỳ tro: Amiodaron kéo dài thời kỳ tro cơ tim, bao gồm nhĩ, thất, hệ thống His-Purkinje, nút xoang, nút N-T cũng như các đường phụ. Tác dụng của amiodaron đến dẫn truyền cơ tim chưa được rõ lắm, nhưng thuốc tỏ ra làm giảm dẫn truyền nhĩ - thất sau khi tiêm tĩnh mạch 1 liều hoặc sau khi uống lâu ngày. Sự giảm này phụ thuộc vào tần số tim. Giảm dẫn truyền nhĩ - thất càng lớn khi tần số tim càng nhanh.

Tác dụng của amiodaron trên tính tro và dẫn truyền trong tim biểu hiện bằng tăng khoảng PR và QT. Sau khi uống thuốc lâu ngày, PR và QT điều chỉnh theo tần số tim (QTc) tăng trung bình khoảng 10 - 17% và 10 - 23%, tương ứng. QT kéo dài do amiodaron hiếm khi gây loạn nhịp.

Tác dụng chống loạn nhịp và điện sinh lý của amiodaron khi tiêm tĩnh mạch và khi uống lâu ngày khác nhau. Sau khi tiêm tĩnh mạch 1 liều, tác dụng chủ yếu của thuốc là ở trên nút nhĩ - thất với kéo dài thời kỳ tro hữu hiệu và kéo dài thời gian dẫn truyền trong nút, còn khi uống lâu ngày, thời gian điện thế hoạt động và thời kỳ tro ở nhĩ, thất và nút nhĩ - thất đều kéo dài.

Tác dụng đối với nút xoang: Amiodaron thường làm suy giảm chức năng nút xoang. Khi uống lâu ngày, tần số xoang giảm khoảng 10 - 20%; nhưng sau tiêm tĩnh mạch 1 liều, thay đổi của nhịp xoang không rõ ràng. Nhịp xoang chậm hoặc ngừng xoang hoặc блок tim có thể xảy ra ở 1 số người bệnh. Amiodaron làm giảm tính tự động nút xoang: Amiodaron có thể làm giảm một phần tính tự động do làm tăng thời gian điện thế hoạt động và làm giảm độ dốc khứ cực tâm trương ở nút xoang.

Amiodaron tác dụng lên hệ thống His-Purkinje và cả các đường phụ dẫn truyền của nút nhĩ - thất và cơ chế vòng vào lại. Tác dụng điện sinh lý của amiodaron lên các đường dẫn truyền phụ, nút nhĩ - thất, hệ thống His-Purkinje và/hoặc cơ nhĩ và thất, có thể góp phần

ngăn chặn và làm hết cơn nhịp nhanh kịch phát trên thất do vòng vào lại.

Tác dụng kháng adrenalin: Amiodaron úc chế không cạnh tranh với đáp ứng alpha và beta adrenergic khi có kích thích giao cảm và dùng catecholamin. *In vitro* và *in vivo*, các số liệu cho thấy thuốc đối kháng không cạnh tranh với tác dụng tim mạch (như nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, tăng tiêu thụ oxy cơ tim) gây ra do epinephrin, norepinephrin, và/hoặc isoproterenol. Cơ chế chính xác úc chế adrenalin còn chưa rõ. Tuy vậy, hoạt tính kháng adrenalin của amiodaron có thể góp phần làm thuốc có hiệu quả chống loạn nhịp và chống đau thắt ngực.

Tác dụng sinh loạn nhịp: Giống như các thuốc chống loạn nhịp khác, amiodaron có thể làm loạn nhịp nặng lên hoặc gây ra các loạn nhịp mới. Thuốc có thể gây rung thất, loạn nhịp nhanh thất kéo dài, tăng kháng với sốc điện, và nhịp nhanh thất không điển hình (xoắn đinh).

Tác dụng tim mạch: Amiodaron thường làm thư giãn cơ tim và cơ trơn mạch máu, do đó làm giãn mạch toàn thân và mạch vành. Sau khi tiêm tĩnh mạch 5 mg/kg amiodaron, huyết áp động mạch, sức cản mạch ngoại vi và mạch vành, áp lực cuối tâm trương thất trái (LVEDP) thường giảm, trong khi đó, lưu lượng vành có thể tăng nhất thời và chỉ số tim có thể tăng nhẹ. Giãn mạch một phần có thể do tác dụng giãn mạch của chất polysorbat 80 có trong dung dịch tiêm. Amiodaron làm giảm tiêu thụ oxy của cơ tim nên có tác dụng bảo vệ cơ tim thiếu máu. Tiêu thụ oxy cơ tim giảm có thể do giảm tần số tim, sức cản mạch ngoại vi và có thể do cả giảm co bóp cơ tim.

Tác dụng đối với tuyến giáp: Amiodaron úc chế men khử iod ngoài giáp, dẫn đến giảm chuyển đổi ở ngoại vi thyroxin (T_4) thành triiodothyronin (T_3). Nồng độ thuyết thanh của thyrotropin (TSH, hormon kích thích giáp) thường tăng lúc đầu nhưng trở lại mức ban đầu hoặc thấp hơn trị số ban đầu trong vòng vài tháng cho đến 1 năm mặc dù vẫn tiếp tục điều trị. Bất kể có thay đổi nồng độ hormon giáp trong huyết thanh, đa số người bệnh dùng amiodaron vẫn có tuyến giáp hoạt động bình thường. Tuy nhiên giảm năng hoặc tăng năng giáp vẫn có thể xảy ra.

Các tác dụng khác: Amiodaron úc chế hoạt tính của phospholipase (như phospholipase A₁, A₂, và C) *in vitro*. Tuy nhiên, sản sinh các phức hợp amiodaron-phospholipid trong một số cơ quan có thể gây ra các tác dụng phụ.

Amiodaron về lý thuyết úc chế hoạt tính của α -galactosidase trong tế bào.

Do tác dụng phụ của amiodaron có tiềm năng gây tử vong và khó khăn trong xử trí khi dùng amiodaron, nên trước đây amiodaron không được coi là thuốc hàng đầu để điều trị loạn nhịp thất đe dọa tính mạng mà thường chỉ dùng khi các thuốc chống loạn nhịp khác được coi là vô hiệu quả hoặc không dung nạp được. Tuy vậy, hiện nay amiodaron được coi là thuốc được ưa thích để điều trị các loại loạn nhịp thất đe dọa tính mạng, một phần vì hiệu quả tương đương hoặc hơn và ít có nguy cơ gây loạn nhịp hơn. Ngoài ra, amiodaron là một trong một số ít thuốc chống loạn nhịp nhanh thất được coi là có thể chấp nhận được đối với người cao tuổi và đối với người có chức năng tim suy giảm dần. Thuốc chỉ được dùng trong bệnh viện và do thầy thuốc có kinh nghiệm.

Dược động học:

Hấp thu: Sau khi uống, amiodaron hấp thu chậm và thay đổi ở đường tiêu hóa; sinh khả dụng tuyệt đối trung bình 50% (phạm vi: 22 - 86%). Nồng độ trong huyết tương khi dùng 1 liều thay đổi nhiều giữa các cá nhân. Sau khi uống, nồng độ đỉnh trong huyết tương thường đạt được trong vòng 3 - 7 giờ. Thời gian thuốc bắt đầu tác dụng chống loạn nhịp thay đổi nhiều, đáp ứng điều trị

thường không rõ cho tới 1 - 3 tuần sau khi điều trị, ngay cả khi dùng liều tấn công. Thời gian tác dụng chống loạn nhịp thường kéo dài 10 - 150 ngày sau khi ngừng liệu pháp dài ngày. Thức ăn làm tăng tốc độ và mức độ hấp thu.

Phân bố: Sau khi uống dài ngày, amiodaron và N-desethylamiodaron phân bố vào nhiều mô và dịch cơ thể, nhưng qua nhau thai ít, có vào sữa mẹ. Nồng độ thuốc ở mô thường vượt quá nồng độ thuốc trong huyết tương cùng lúc. Sau liệu pháp dài ngày, nồng độ của chất chuyển hóa thường cao hơn nhiều so với nồng độ thuốc không chuyển hóa ở hầu hết các mô, trừ mô mỡ. Thuốc gắn vào protein khoảng 96%.

Thải trừ:

Thuốc chuyển hóa mạnh, có thể ở gan và ruột và/hoặc niêm mạc đường tiêu hóa thành ít nhất 1 chất chuyển hóa chính, N-desethylamiodaron, chất chuyển hóa này có hoạt tính điện sinh lý và chống loạn nhịp tương tự như amiodaron. Thuốc và chất chuyển hóa N-desethylamiodaron thải trừ hầu như hoàn toàn vào phân qua đường mật.

Nửa đời của amiodaron dài hơn nhiều khi dùng nhiều liều so với liều đơn. Sau khi tiêm tĩnh mạch 1 liều duy nhất, nửa đời thải trừ trung bình là 25 ngày (9 - 47 ngày); nửa đời thải trừ của N-desethylamiodaron lớn hơn hoặc bằng của amiodaron. Sau khi uống nhiều ngày, nửa đời thải trừ trung bình là 53 ngày, của N-desethylamiodaron trung bình 57 - 61 ngày. Độ thanh thải có thể nhanh hơn ở trẻ em và giảm ở người cao tuổi (> 65 tuổi). Thuốc không thâm phân được (cả chất chuyển hóa).

Chỉ định

Loạn nhịp thất:

Điều trị hoặc phòng tái phát các loạn nhịp thất đe dọa tính mạng đã được chẩn đoán chắc chắn (như rung thất tái phát, nhịp nhanh thất có rối loạn huyết động, tái phát) và không đáp ứng hoặc không dung nạp với các thuốc chống loạn nhịp khác.

Điều trị hỗ trợ cho điều trị rung thất hoặc nhịp nhanh thất tro với hồi sức tim - phổi, kháng khử rung điện (như sau 2 - 3 lần sốc điện không đỡ), và 1 thuốc co mạch (thí dụ epinephrin, vasopressin).

Điều trị nhịp nhanh thất đơn dạng và đa dạng không kèm theo đau thắt ngực, phù phổi hoặc giảm huyết áp (dưới 90 mm Hg) hoặc điều trị nhịp nhanh thất có huyết động ổn định.

Kiểm soát nhịp nhanh thất đa dạng có khoảng QT bình thường.

Dự phòng loạn nhịp thất và đột tử do ngừng tim:

Dự phòng thứ phát với loạn nhịp thất nguy hiểm tính mạng (rung thất tái phát, nhịp nhanh thất có rối loạn huyết động) không đáp ứng với các liều đầy đủ của các thuốc chống loạn nhịp đã sử dụng trước đó hoặc không dung nạp với các thuốc chống loạn nhịp đã lựa chọn.

Dự phòng tiên phát nhịp nhanh thất kéo dài (thí dụ nhịp nhanh thất kéo dài > 30 giây và/hoặc có kết hợp với huyết động không ổn định), rung thất hoặc ngừng tim đột ngột ở người bệnh nhồi máu cơ tim bị loạn nhịp thất không kéo dài.

Loạn nhịp nhanh trên thất:

Chuyển nhịp từ rung nhĩ sang nhịp xoang bình thường ở bệnh nhân bị rung nhĩ kéo dài ≤ 48 giờ. Mặc dù sốc điện thường được lựa chọn, nhưng nếu dùng thuốc, amiodaron tiêm tĩnh mạch thường là thuốc được chọn ưu tiên trong một số thuốc được chọn để chuyển rung nhĩ sang nhịp xoang ở người có chức năng thất trái bảo tồn hoặc suy. Ở bệnh nhân hội chứng Wolff-Parkinson-White có suy tim mạn hoặc rung nhĩ hoặc cuồng động nhĩ do hội chứng tiền kích thích thuốc cũng được lựa chọn ban đầu để chuyển nhịp.

Kiểm soát tần số tim ở người bệnh bị rung nhĩ và suy tim (không có đường phụ).

Dự phòng rung nhĩ sau phẫu thuật trong phẫu thuật tim - lòng ngực. Nhịp nhanh có phức hợp QRS rộng cơ ché chưa rõ:

Amiodaron có thể dùng khi có bệnh mạch vành và/hoặc có suy giảm chức năng thất trái.

Điều trị loạn nhịp thất và trên thất trong bệnh cơ tim phì đại.

Chống chỉ định

Sốc tim.

Loạn nồng nút xoang nặng dẫn đến nhịp chậm xoang nặng (trừ khi đặt máy tạo nhịp tạm thời).

Blóc nhĩ - thất độ 2 và độ 3 (trừ khi đặt máy tạo nhịp tạm thời).

Nhịp chậm đã gây ngất (trừ khi đặt máy tạo nhịp tạm thời).

Loạn nồng giáp; mẫn cảm với iod.

Tránh tiêm tĩnh mạch trong suy hô hấp nặng, truy mạch hoặc giảm huyết áp nặng.

Tránh tiêm cả liều một lúc (bolus) trong suy tim sung huyết hoặc bệnh phì đại cơ tim.

Thuốc có thể gây xoắn đỉnh: Thuốc chống loạn nhịp nhóm IA (quinidin, hydroquinidin, disopyramide), thuốc chống loạn nhịp nhóm III (sotalol, dofetilid, ibutilid), các thuốc khác như: Bepridil, cisaprid, diphenamid, erythromycin tĩnh mạch, mizolastine, moxifloxacin, spiramycin tĩnh mạch, vincamin tĩnh mạch, sultoprid (xem mục Tương tác thuốc).

Mẫn cảm đã biết với amiodaron hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc

Thận trọng

Amiodaron là một thuốc có độc tính cao, có tiềm năng gây độc tử vong, đặc biệt nhiễm độc phổi, nên thuốc phải được dùng ở bệnh viện, dưới sự giám sát của thầy thuốc chuyên khoa có kinh nghiệm. Amiodaron không được dùng cho người có nhịp tim chậm, blóc xoang - nhĩ, blóc nhĩ - thất hoặc cả rối loạn dẫn truyền nặng khác, trừ khi có máy tạo nhịp.

Khi dùng amiodaron, cần tránh phoi nắng.

Hàng năm phải khám mắt.

Tiêm truyền tĩnh mạch phải chậm: Nếu truyền lâu hoặc lặp lại nhiều lần, cần phải dùng ống cathete để tiêm tĩnh mạch trung tâm. Thận trọng với người suy tim sung huyết, suy gan, hạ kali huyết, rối loạn chức năng tuyến giáp, giảm thị lực hoặc người bệnh phải can thiệp phẫu thuật. Liều cao có thể gây nhịp tim chậm và rối loạn dẫn truyền với nhịp tự thất, đặc biệt ở người bệnh cao tuổi đang dùng digitalis. Thận trọng khi dùng kết hợp với các chất chẹn beta hoặc các thuốc chẹn kênh calci, vì nguy cơ gây chậm nhịp và blóc nhĩ thất. Dùng amiodaron tĩnh mạch có thể làm nặng thêm tình trạng suy tim. Rối loạn điện giải, đặc biệt hạ kali huyết, có thể xảy ra khi dùng phối hợp với digitalis hoặc với các thuốc chống loạn nhịp khác, việc phối hợp này có thể có tác dụng gây loạn nhịp. Cũng cần thận trọng với người quá mẫn với iod.

Thời kỳ mang thai

Amiodaron và desethylamiodaron qua hàng rào nhau thai. Tác dụng có hại tiềm tàng gồm chậm nhịp tim và tác dụng lên tuyến giáp ở trẻ sơ sinh. Amiodaron có thể tác dụng lên chức năng tuyến giáp của thai nhi, gây nhiễm độc và làm chậm phát triển thai nhi. Thuốc có thể gây bướu giáp trạng bẩm sinh (thiếu nồng hoặc cường giáp trạng). Vì vậy không dùng amiodaron cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Amiodaron và chất chuyển hóa của thuốc bài tiết nhiều vào sữa mẹ. Do thuốc có thể làm giảm phát triển của trẻ bú sữa mẹ, mặt khác do thuốc chứa một hàm lượng cao iod nên không dùng thuốc cho người cho con bú hoặc phải ngừng cho con bú nếu buộc phải sử dụng amiodaron. Cũng cần quan tâm đến việc thuốc đào thải chậm khỏi cơ thể sau khi đã ngừng dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi dùng đường uống, trong giai đoạn đầu tiên (vài ngày, tuần hoặc năm), các tác dụng không mong muốn có thể chưa xuất hiện và thường phụ thuộc vào liều dùng và thời gian điều trị (điều trị liên tục trên 6 tháng). Các tác dụng phụ này có thể kéo dài vài tháng sau khi ngừng thuốc và có thể hồi phục khi giảm liều.

Amiodaron tích lũy ở nhiều mô nên có thể gây nhiều tác dụng có hại ở những người bệnh điều trị loạn nhịp thất với liều cao (trên 400 mg/ngày). Các phản ứng có hại nguy hiểm nhất là nhiễm độc phổi, bệnh thần kinh, loạn nhịp nặng, xơ hóa tuyến giáp và tổn thương gan. Ngừng dùng thuốc khi nghi ngờ xuất hiện phản ứng có hại nguy hiểm. Tuy nhiên các phản ứng có hại không phải bao giờ cũng được hồi phục sau khi ngừng thuốc. Tỷ lệ và mức độ phản ứng có hại tăng theo liều và thời gian điều trị. Vì vậy chỉ nên dùng liều thấp nhất có thể.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Run, khó chịu, mệt mỏi, tê cứng hoặc đau nhói ngón chân, ngón tay, mất điều hòa, hoa mắt và dị cảm.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, chán ăn và táo bón.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp (sau tiêm), tác dụng gây loạn nhịp, nhịp tim chậm, blóc nhĩ thất và suy tim.

Hô hấp: Viêm phế nang lan tỏa hoặc xơ phổi hoặc viêm phổi kẽ.

Da: Mẫn cảm ánh nắng gây ban đỏ, nhiễm sắc tố da.

Mắt: Rối loạn thị giác.

Nội tiết: Suy giáp trạng, cường giáp trạng.

Các phản ứng khác: Nóng bừng, thay đổi vị giác và khứu giác, rối loạn đông máu.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Đau đầu, rối loạn giấc ngủ.

Thần kinh: Bệnh thần kinh ngoại vi hoặc bệnh cơ.

Tim mạch: Loạn nhịp (nhanh hoặc không đều), nhịp chậm xoang, và suy tim ứ huyết.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Giảm tiểu cầu.

Thần kinh: Tăng áp lực nội soi.

Da: Ban da, một số trường hợp viêm da tróc vảy, rụng tóc, lông và ban đỏ sau chụp X - quang.

Gan: Viêm gan, xơ gan.

Mắt: Viêm thần kinh thị giác.

Các phản ứng khác: Phản ứng quá mẫn gồm cả phản vệ sau tiêm tĩnh mạch.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần theo dõi lâm sàng chặt chẽ và điều trị các phản ứng có hại. Hạ huyết áp chỉ xuất hiện sau truyền tĩnh mạch, xử trí bằng cách giảm tốc độ truyền. Phải điều trị hạ kali huyết và suy tim trước khi dùng amiodaron. Nhịp tim chậm thường phụ thuộc vào liều dùng. Một số người bệnh cao tuổi (người bị suy nút xoang) đã bị nhịp chậm nặng, thậm chí ngừng xoang. Có thể xảy ra rối loạn dẫn truyền như blóc xoang nhĩ và các mức độ blóc nhĩ thất khác nhau. Tác dụng gây loạn nhịp xuất hiện chủ yếu khi dùng phối hợp amiodaron với digoxin, các thuốc chống loạn nhịp khác và với người bệnh hạ kali huyết. Cần ngừng thuốc khi xảy ra loạn nhịp nặng.

Các phản ứng có hại lên hệ thần kinh và hệ tiêu hóa xảy ra ở khoảng 20 - 40% số ca điều trị khi mới dùng thuốc và mắt đi trong vòng 1 - 2 tháng điều trị. Bệnh dây thần kinh ngoại vi và bệnh về cơ ít gặp nhưng nặng và không phải luôn luôn có khả năng hồi phục.

Cả suy giáp lẫn cường giáp đã xảy ra khi điều trị với amiodaron. Iod chiếm 37,3% (khối lượng/khối lượng) trong phân tử amiodaron hydrochlorid, vì vậy cần đánh giá chức năng tuyến giáp trong và sau

điều trị (trong vòng 2 - 3 tháng). Suy giáp có thể xảy ra nhanh, xử trí bằng cách giảm liều từ từ và điều trị cần thận bằng L-thyroxin. Chức năng tuyến giáp sẽ hồi phục trong vòng 3 tháng sau khi ngừng dùng thuốc. Cường giáp cũng có thể xảy ra nhanh, cần phải ngừng dùng amiodaron. Các thuốc kháng giáp trạng đồi khi không có tác dụng, xử trí bằng glucocorticoid liều cao (prednisolon 1 mg/kg) trong vài tuần.

Mẫn cảm ánh sáng có thể xảy ra, cần phải giảm liều và hiếm khi phải ngừng dùng thuốc.

Cần kiểm tra thường xuyên các phản ứng có hại đối với gan. Transaminase thường tăng khi mới dùng thuốc, nếu transaminase tăng từ 1,5 - 3 lần trên mức bình thường, cần phải giảm liều hoặc ngừng thuốc. Xơ gan và vàng da có thể xảy ra. Nếu có nghi ngờ về nhiễm độc gan nghiêm trọng phải ngừng thuốc.

Vi lăng đọng giác mạc không triệu chứng gặp ở hầu hết các người bệnh, thường có thể phát hiện bằng khám mắt bằng đèn khe. Vi lăng đọng giác mạc và rối loạn thị giác có thể phục hồi sau khi giảm liều hoặc ngừng thuốc. Dùng thuốc nhỏ mắt methylcelulose để làm giảm độ nặng của vi lăng đọng.

Viêm phế nang lan tỏa và xơ phổi là phản ứng có hại thường gặp và có thể gây tử vong ở một vài người bệnh. Có hai dạng nhiễm độc phổi: một dạng có thể phát hiện sớm với liều thấp và có cơ chế miễn dịch, dạng thứ hai liên quan đến thời gian điều trị và liều, phụ thuộc vào đặc tính trực tiếp của thuốc. Triệu chứng là khó thở (có hoặc không có bệnh cảnh toàn thân). Người bệnh khó thở cần được kiểm tra kỹ lưỡng khi có nghi ngờ viêm phế nang. Cần ngừng thuốc ngay và có thể sử dụng corticosteroid.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Amiodaron có thể uống, tiêm truyền tĩnh mạch (tốt nhất là vào tĩnh mạch trung tâm); có thể tiêm tĩnh mạch ngoại biên và vào trong xương. Thuốc uống thường được uống 1 lần/ngày. Nếu liều cao ≥ 1 g hoặc không dung nạp được do uống thì có thể uống làm 2 lần, cùng với thức ăn. Đối với trẻ nhỏ, thuốc viên có thể nghiền, phân tán trong nước. Không được cho uống dung dịch tiêm (gây kích ứng).

Thuốc tiêm: Có thể dùng trong liệu pháp chống loạn nhịp cấp cho tới khi nhịp ổn định và chuyển sang uống. Có thể tiêm trong 48 - 96 giờ; nhưng có thể vẫn an toàn khi dùng dài hơn. Rất ít khi dùng đến 3 tuần.

Dung dịch amiodaron pha loãng được cho làm 3 pha: Pha tần công nhanh, pha tần công chậm và pha duy trì.

Dung dịch amiodaron có nồng độ ≥ 2 mg/ml phải tiêm qua ống cathete tĩnh mạch trung tâm. Nếu truyền lâu quá 2 giờ phải dùng chai bằng thủy tinh hoặc bằng polyolefin. Nhà sản xuất khuyến cáo dùng ống truyền bằng PVC (ống được dùng trong nghiên cứu lâm sàng).

Pha loãng: Truyền tần công nhanh hoặc truyền bồ sung: Thêm 3 ml amiodaron đậm đặc vào 100 ml dung dịch dextrose 5%. Nồng độ cuối cùng 1,5 mg/ml.

Truyền tần công chậm và truyền duy trì: Thêm 18 ml amiodaron đậm đặc vào 500 ml dung dịch dextrose 5%, nồng độ cuối cùng 1,8 mg/ml. Truyền duy trì tiếp theo có thể dùng nồng độ 1 - 6 mg/ml. Đối với ngừng tim thứ phát do nhịp nhanh thất không có mạch hoặc rung thất, liều tần công đầu tiên có thể pha với 20 - 30 ml dung dịch phù hợp.

Tốc độ truyền:

Loạn nhịp thất ở người lớn: 15 mg/phút trong 10 phút (pha tần công nhanh), sau đó 1 mg/phút trong 6 giờ (pha tần công chậm), sau đó 0,5 mg/phút (pha duy trì ban đầu) trong 18 giờ; truyền liều

bổ sung 150 mg trong 10 phút (với tốc độ 15 mg/phút). Truyền tần công (nhanh) ban đầu, tốc độ truyền không được vượt quá 30 mg/phút. Phải giám sát chặt tốc độ truyền ban đầu; không được vượt quá tốc độ khuyến cáo. Dùng bơm truyền thê tích, không dùng bơm đếm giọt vì có thể bị dưới liều.

Liều lượng:

Trẻ em:

Loan nhịp trên thất và loạn nhịp thất (bắt đầu điều trị tại bệnh viện dưới sự giám sát của thầy thuốc chuyên khoa):

Uống: Sơ sinh: bắt đầu 5 - 10 mg/kg ngày uống 2 lần, trong 7 - 10 ngày, sau đó giảm liều để duy trì 5 - 10 mg/kg/ngày; 1 tháng tuổi - 12 tuổi: Bắt đầu 5 - 10 mg/kg (tối đa 200 mg) 2 lần/ngày trong 7 - 10 ngày, sau đó giảm liều, duy trì 5 - 10 mg/kg ngày uống 1 lần (tối đa 200 mg/ngày); 12 - 18 tuổi: 200 mg/lần, 3 lần/ngày trong 1 tuần, sau đó 200 mg/lần, 2 lần/ngày trong 1 tuần, sau đó thường 200 mg/ngày, điều chỉnh theo đáp ứng.

Tiêm truyền:

Sơ sinh: Bắt đầu 5 mg/kg trong 30 phút, sau 5 mg/kg trong 30 phút cho cách nhau 12 - 24 giờ/lần; 1 tháng tuổi - 18 tuổi: Bắt đầu 5 - 10 mg/kg trong 20 phút đến 2 giờ, sau truyền liên tục 300 microgam/kg/giờ, tăng lên tùy theo đáp ứng, tối đa 1,5 mg/kg/giờ; không được vượt quá 1,2 g trong 24 giờ.

Rung thất và nhịp nhanh thất không có mạch kèm đáp ứng với sốc điện:

Tiêm tĩnh mạch: Sơ sinh: 5 mg/kg trong ít nhất 3 phút; 1 tháng tuổi - 18 tuổi: 5 mg/kg (tối đa 300 mg) trong ít nhất 3 phút.

Người lớn:

Nhịp nhanh kịch phát trên thất, nhịp nhanh thất, rung nhĩ và flutter nhĩ (bắt đầu điều trị tại bệnh viện dưới sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa):

Uống: Bắt đầu 200 mg/lần, 3 lần mỗi ngày trong 1 tuần, sau đó 200 mg/lần, 2 lần mỗi ngày trong 1 tuần, sau đó liều duy trì thông thường 200 mg hoặc ít hơn mỗi ngày, tùy theo đáp ứng. Liều tần công cao tới 1,6 g/ngày trong 1 - 3 tuần, tiếp theo 600 - 800 mg/ngày và liều duy trì tới 400 mg/ngày được dùng ở Mỹ. Phải cân nhắc đến tiêm năng tác dụng phụ nặng, nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả.

Tiêm truyền khi có đầy đủ điều kiện theo dõi và cấp cứu: Bắt đầu 5 mg/kg trong 20 - 120 phút, kèm theo giám sát điện tâm đồ, sau đó truyền nếu cần, tùy theo đáp ứng tới tối đa 1,2 g trong 24 giờ.

Rung thất hoặc nhịp nhanh thất không mạch kháng khử rung: Tiêm tĩnh mạch 300 mg hoặc 5 mg/kg (dùng bơm tiêm có sẵn thuốc hoặc pha loãng trong 20 ml dung dịch dextrose 5%), nếu cần, có thể cho thêm 1 liều 150 mg (hoặc 2,5 mg/kg) tiêm tĩnh mạch, tiếp theo là truyền amiodaron 900 mg trong 24 giờ.

Loạn nhịp thất đe dọa tính mạng:

Uống: Liều tần công: 800 - 1600 mg/ngày trong 1 - 3 tuần hoặc cho tới khi có đáp ứng điều trị ban đầu. Điều chỉnh liều khi đã kiểm soát được loạn nhịp hoặc tai biến phụ xuất hiện, giảm liều tới 600 - 800 mg/ngày, cho trong khoảng 1 tháng. Liều duy trì 400 - 600 mg/ngày; nếu có thể, thận trọng giảm liều tới 200 mg/ngày.

Tiêm truyền tĩnh mạch: Liều trong 24 giờ đầu khoảng 1000 mg, phải tính riêng cho từng người bệnh.

Pha tần công: Liều tần công nhanh ban đầu: 150 mg cho với tốc độ truyền 15 mg/phút (nghĩa là trong vòng 10 phút). Sau đó, liều tần công chậm: 360 mg cho với tốc độ 1 mg/phút (nghĩa là trong 6 giờ). Liều truyền trong pha duy trì đầu tiên: 540 mg cho với tốc độ 0,5 mg/phút (nghĩa là trong 18 giờ). Sau 24 giờ đầu:

Truyền duy trì: 0,5 mg/phút (tức là 720 mg trong 24 giờ) có thể thận trọng cho trong 2 - 3 tuần, không cần chú ý đến tuổi, chức năng thận, hoặc chức năng thất trái của người bệnh.

Phát hiện đợt rung thất hoặc nhịp nhanh thất có huyết động không ổn định: Truyền bồ sung 150 mg với tốc độ 15 mg/phút (tức là trong 10 phút).

Nhịp tim do nhịp nhanh thất mất mạch hoặc rung thất: Liều tấn công đầu tiên: 300 mg duy nhất (pha loãng vào 20 - 30 ml dung dịch tiêm dextrose 5%) tiêm nhanh tĩnh mạch hoặc trong tủy xương. Có thể tiêm tĩnh mạch nhanh thêm một liều đơn 150 mg.

Chuyển liều tiêm tĩnh mạch sang uống: Liều tối ưu uống phụ thuộc vào liều lượng và thời gian liệu pháp tĩnh mạch, cũng như sinh khả dụng của thuốc uống.

Thời gian liệu pháp tĩnh mạch Liều 720 mg/ngày (0,5 mg/phút)	Liều uống hàng ngày ban đầu
< 1 tuần	800 - 1600 mg
1 - 3 tuần	600 - 800 mg
> 3 tuần	400 mg

Trường hợp đặc biệt:

Suy gan: Khuyến cáo giảm liều.

Suy thận: Không cần giảm liều.

Người cao tuổi: Thận trọng, tuy liều tương tự người trẻ. Liều cao dễ gây nhịp tim chậm và rối loạn dẫn truyền.

Tương tác thuốc

Đa số thuốc nghiên cứu cho tới nay cho thấy có tương tác với amiodaron uống, có ít số liệu về amiodaron tiêm. Tương tác có thể xảy ra không những khi phối hợp mà còn có thể xảy ra sau khi ngừng amiodaron vì nửa đời thải trừ của amiodaron dài và thay đổi.

Tránh phối hợp: Với các thuốc gây xoắn đinh: thuốc chống loạn nhịp tim nhóm IA (quinidin, hydroquinidin, disopyramid), nhóm III (dofetilid, ibutilid, sotalol), bepridil, cisaprid, diphenamid, erythromycin tiêm tĩnh mạch, loratadin, pimozid, mizolastine, vincamin tiêm tĩnh mạch, moxifloxacin, spiramycin tiêm tĩnh mạch, sultoprid: Tăng nguy cơ loạn nhịp thất, xoắn đinh.

Artemether, everolimus, lumefantrin, nilotinib, các thuốc ức chế protease, rivaroxaban, silodosin, tetrabenazin, thioridazine, tolvanplan, ziprasidon.

Amiodaron có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của: Các thuốc chẹn beta, glycosid trợ tim, cyclosporin, các cơ chất CYP 2A6; CYP 2C9 (nguy cơ cao), CYP 2D6, CYP 3A4, dabigatran, etexilate, eplerenone, everolimus, fentanyl, fesoterodine, flecainide, các thuốc ức chế HMG-CoA reductase, lidocaine, maraviroc, các cơ chất P-Glycoprotein, phenytoin, pimecrolimus, các thuốc kéo dài QT_c: quinidin, rivaroxaban, salmeterol, silodosin, tamoxifen, tetrabenazin, thioridazine, tolvaptan, thuốc đối kháng vitamin K, ziprasidon.

Nồng độ/tác dụng của amiodaron có thể tăng do: Alfuzosin, thuốc chống loạn nhịp nhóm IA, artemether, azithromycin, các thuốc chẹn calci (không dihydropyridin), cimetidine, ciprofloxacin, các thuốc ức chế CYP 2C8 (trung bình), CYP 2C8 (mạnh), CYP 3A4 (trung bình), CYP 3A4 (mạnh), gabudotrol, lumefantril, nilotinib, các chất ức chế P-glycoprotein, các thuốc ức chế protease, quinin.

Amiodaron có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của: Các thuốc chống loạn nhịp nhóm IA, codeine, dung dịch iod, tramadol.

Nồng độ/tác dụng của amiodaron có thể bị giảm do: Các thuốc gắn với acid mật, thuốc cảm ứng CYP 2C8 (hiệu quả cao), CYP 3A4 (mạnh), deferasirox, orlistat, peginterferon alpha-2b, các thuốc cảm ứng P-glycoprotein, phenytoin, các dẫn chất của rifamycin.

Nước ép bưởi: Úc chế chuyển hóa amiodaron dạng uống ở niêm mạc ruột thông qua CYP 3A4, nên làm tăng nồng độ amiodaron

trong huyết tương. Ở người khỏe mạnh, uống nước ép bưởi đồng thời với amiodaron dạng uống, AUC và nồng độ đỉnh amiodaron trong huyết tương tăng khoảng 50 và 84%, theo thứ tự, và nồng độ desethylamiodaron huyết tương giảm xuống dưới mức phát hiện được. Do đó, không được uống nước ép bưởi trong khi điều trị bằng amiodaron uống.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén amiodaron hydrochlorid tránh ánh sáng và để trong đồ bao gói kín ở nhiệt độ phòng khoảng 25 °C. Bảo quản amiodaron hydrochlorid tiêm ở nhiệt độ phòng (15 - 25 °C), tránh ánh sáng và nhiệt độ cao. Các ống tiêm dung dịch đậm đặc phải để trong hộp giấy để tránh ánh sáng cho tới khi sử dụng, nhưng dung dịch amiodaron pha loãng không cần phải tránh ánh sáng khi dùng. Tuy amiodaron hydrochlorid hấp phụ vào ống dây truyền PVC, liều thuốc và thời gian tiêm nghiên cứu trong thực nghiệm lâm sàng đã được nhà sản xuất tính đến. Do đó, nhà sản xuất khuyến cáo dùng bộ dây truyền bằng PVC và phải theo sát chế độ truyền đã được gợi ý trong khi truyền tĩnh mạch.

Sau khi pha loãng dung dịch đậm đặc amiodaron hydrochlorid với dung dịch dextrose 5% tới nồng độ 1 - 6 mg/ml trong túi PVC, thuốc mất tác dụng dưới 10% sau 2 giờ ở nhiệt độ phòng, nhưng nếu dùng bình chứa bằng thủy tinh hoặc polyolefin thì thuốc không mất tác dụng sau 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Do đó, nhà sản xuất khuyến cáo nếu truyền amiodaron quá 2 giờ thì phải dùng bình chứa bằng thủy tinh hay polyolefin.

Tương kỵ

Thuốc tiêm amiodaron pha loãng với dung dịch dextrose 5% tương kỵ với aminophyllin, cefamandol nafat, cefazolin natri, mezlocilin natri, heparin natri, natri clorid, natri bicarbonat.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Hạ huyết áp, nhịp xoang chậm và/hoặc блок tim và kéo dài khoảng QT, sôc do tim, nhiễm độc gan. Đôi khi gây tử vong.

Xử trí:

Nếu mới uống thuốc, gây nôn, rửa dạ dày, sau đó dùng than hoạt.

Nếu hôn mê, co giật, phải đặt nội khí quản trước khi rửa dạ dày.

Theo dõi điện tâm đồ vài ngày sau khi quá liều, nhịp tim, huyết áp.

Nhịp tim chậm: Có thể tiêm thuốc chủ vận beta-adrenergic (như isoproterenol) hoặc máy tạo nhịp tim qua tĩnh mạch. Nhịp tim chậm do amiodaron thường ít đáp ứng với atropine.

Blôc nhĩ - thất: Đặt máy tạo nhịp tim qua tĩnh mạch. Truyền dịch tĩnh mạch và đặt người bệnh ở tư thế Trendelenburg được khuyến cáo để điều trị ban đầu giảm huyết áp.

Hạ huyết áp: Dùng thuốc hướng cơ dương tính và/hoặc thuốc co mạch như dopamin truyền tĩnh mạch hoặc norepinephrine truyền tĩnh mạch.

Phải giám sát enzym gan. Thảm phân máu hoặc màng bụng không làm tăng đào thải amiodaron hoặc N-desethylamiodaron.

Thông tin qui chế

Amiodaron 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.

Tên thương mại

Adatot-200; Aldarone; Amidorol; Biodaron; Cordarone; Cordomine; Cormiron; Miradone; Syndaron; Zydarone.

AMITRIPTYLIN

Tên chung quốc tế: Amitriptyline.

Mã ATC: N06AA09.

Loại thuốc: Thuốc chống trầm cảm ba vòng có tác dụng an thần.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: Amitriptylin hydrochlorid 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg.

Thuốc tiêm: Amitriptylin 10 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Amitriptylin là thuốc chống trầm cảm ba vòng, làm giảm lo âu và có tác dụng an thần. Cơ chế tác dụng của amitriptylin là ức chế tái hấp thụ các monoamin (amin đơn), serotonin và noradrenalin ở các receptor monoaminergic (tế bào thần kinh amin đơn). Tác dụng ức chế tái hấp thụ noradrenalin và serotonin được coi là có liên quan đến tác dụng chống trầm cảm của thuốc. Amitriptylin cũng có tác dụng kháng cholinergic ở cả thần kinh trung ương và ngoại vi.

Dược động học

Amitriptylin được hấp thu nhanh chóng và hoàn toàn qua đường tiêu và đường uống (sau khi tiêm bắp 5 - 10 phút và sau khi uống 30 - 60 phút). Nồng độ đỉnh trong huyết tương xuất hiện 2 - 12 giờ sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch. Amitriptylin phân bố rộng khắp cơ thể và liên kết nhiều với protein huyết tương và mô. Với liều thông thường, 30 - 50% thuốc đào thải trong vòng 24 giờ. Amitriptylin chuyển hóa bằng cách khử N-methyl và hydroxyl hóa. Trên thực tế hầu hết liều thuốc được đào thải dưới dạng các chất chuyển hóa liên hợp glucuronid hoặc sulfat. Có rất ít amitriptylin ở dạng không chuyển hóa được đào thải qua nước tiểu, qua mật và theo phân. Có sự khác nhau nhiều về nồng độ thuốc trong huyết tương giữa các cá thể sau khi uống một liều thông thường nên nửa đời trong huyết tương và nửa đời thải trừ của thuốc thay đổi nhiều (từ 9 đến 50 giờ) giữa các cá thể. Amitriptylin không gây nghiện.

Chỉ định

Điều trị trầm cảm, đặc biệt trầm cảm nội sinh (loạn thần hưng trầm cảm). Thuốc ít tác dụng đối với trầm cảm phản ứng.

Điều trị chọn lọc một số trường hợp dai dẳng ban đêm ở trẻ em lớn (sau khi đã loại bỏ biến chứng thực thể đường tiết niệu bằng các trắc nghiệm thích hợp).

Đau dây thần kinh.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với amitriptylin.

Không được dùng đồng thời với các chất ức chế monoaminoxidase.

Không dùng trong giai đoạn hồi phục ngay sau nhồi máu cơ tim.

Không dùng cho người bị suy gan nặng.

Không dùng cho trẻ dưới 12 tuổi vì tác dụng và độ an toàn chưa được xác định.

Thận trọng

Có tiền sử động kinh; bí tiểu tiện và phì đại tuyến tiền liệt; suy giảm chức năng gan; tăng nhãn áp góc hẹp; bệnh tim mạch (loạn nhịp, block); bệnh cường giáp hoặc đang điều trị với các thuốc tuyến giáp, u tế bào ura crom, suy gan.

Người bệnh đã điều trị với các chất ức chế monoaminoxidase, phải ngừng dùng thuốc này ít nhất 14 ngày mới được bắt đầu điều trị bằng amitriptylin.

Dùng các thuốc chống trầm cảm ba vòng cùng với các thuốc kháng cholinergic có thể làm tăng tác dụng kháng cholinergic.

Thời kỳ mang thai

Các thuốc chống trầm cảm ba vòng qua được nhau thai. Amitriptylin, nortriptylin gây an thần và bí tiểu tiện ở trẻ sơ sinh. Tốc độ giảm

các triệu chứng từ vài ngày đến vài tuần phụ thuộc vào tốc độ giảm nồng độ thuốc ở trẻ sơ sinh. Vì vậy trong ba tháng cuối thai kỳ, amitriptylin chỉ được dùng với chỉ định nghiêm ngặt, cần cân nhắc lợi ích của người mẹ và nguy cơ cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Amitriptylin và các chất chuyển hóa có hoạt tính được bài tiết vào sữa mẹ với lượng có thể ảnh hưởng đáng kể cho trẻ em ở liều điều trị. Cần phải quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc, có cân nhắc tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các phản ứng có hại chủ yếu biểu hiện tác dụng kháng cholinergic của thuốc. Các tác dụng này thường được kiểm soát bằng giảm liều. Phản ứng có hại hay gặp nhất là an thần quá mức (20%) và rối loạn điêu tiết (10%).

Phản ứng có hại và phản ứng phụ nguy hiểm nhất liên quan đến hệ tim mạch và nguy cơ co giật. Tác dụng gây loạn nhịp tim giống kiều quinidin, làm chậm dẫn truyền và gây co bóp. Phản ứng quá mẫn cũng có thể xảy ra.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: An thần quá mức, mất định hướng, ra mồ hôi, tăng thèm ăn, chóng mặt, nhức đầu.

Tuần hoàn: Nhịp nhanh, hồi hộp, thay đổi điện tâm đồ (sóng T dẹt hoặc đảo ngược), block nhĩ - thất, hạ huyết áp thể đứng.

Nội tiết: Giảm tình dục, liệt dương.

Tiêu hóa: Buồn nôn, táo bón, khô miệng, thay đổi vị giác.

Thần kinh: Mất điều phối.

Mắt: Khó điêu tiết, mờ mắt, giãn đồng tử.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tuần hoàn: Tăng huyết áp. Tiêu hóa: Nôn.

Da: Ngoại ban, phù mặt, phù lưỡi.

Thần kinh: Dị cảm, run.

Tâm thần: Hưng cảm, hưng cảm nhẹ, khó tập trung, lo âu, mất ngủ, ác mộng.

Tiết niệu: Bí tiểu tiện.

Mắt: Tăng nhãn áp. Tai: Ù tai.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Ngất, sốt, phù, chán ăn.

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

Nội tiết: To vú ở đàn ông, sung tinh hoàn, tăng tiết sữa, giảm bài tiết ADH.

Tiêu hóa: Ỉa chảy, liệt ruột, viêm tuyến mang tai.

Da: Rụng tóc, mày đay, ban xuất huyết, mẩn cảm với ánh sáng.

Gan: Vàng da, tăng transaminase.

Thần kinh: Con động kinh, rối loạn vận ngôn, triệu chứng ngoại tháp.

Tâm thần: Ảo giác (người bệnh tâm thần phân liệt), tình trạng hoang tưởng (người bệnh cao tuổi).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Hiếm gặp tăng mệt mỏi, buồn ngủ vào buổi sáng, và cả hạ huyết áp thể đứng vào buổi sáng nếu người bệnh dùng một liều duy nhất vào lúc đi ngủ. Sốt cao đã xảy ra khi sử dụng thuốc chống trầm cảm ba vòng cùng với các thuốc kháng cholinergic hoặc các thuốc an thần kinh, đặc biệt khi thời tiết nóng.

Người bệnh cao tuổi bị sa sút trí tuệ và tổn thương não có khuynh hướng phản ứng kháng cholinergic hơn người bệnh trung niên. Các người bệnh đó cần dùng liều thấp hơn. Bệnh thần kinh ngoại vi, hôn mê và đột quy (tai biến mạch não) là những phản ứng phụ hiếm xảy ra. Tuy nhiên không thể xác định được mối liên quan nhân - quả với điều trị bằng amitriptylin.

Theo dõi khi ngừng thuốc: Ngừng thuốc đột ngột sau khi điều trị kéo dài có thể gây nhức đầu, buồn nôn, khó chịu toàn thân. Giảm

liều từ từ có thể gây ra các triệu chứng thoáng qua như kích thích, kích động, rối loạn giấc ngủ và mộng; các triệu chứng này thường hết trong vòng 2 tuần.

Một số rất ít trường hợp hưng cảm xảy ra từ 2 đến 7 ngày sau khi ngừng điều trị dài ngày với các thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng tùy theo từng trường hợp cụ thể.

Nếu lúc bắt đầu trị liệu không dùng được thuốc theo đường uống, có thể dùng theo đường tiêm bắp nhưng phải chuyển sang dùng đường uống ngay khi có thể được; liều dùng vẫn như trước.

Vì thành niêm và người cao tuổi dung nạp thuốc kém.

Phải theo dõi chặt chẽ, phát hiện sớm tình trạng trầm cảm tăng lên, xuất hiện ý đồ tự sát, có thay đổi bất thường về hành vi, nhất là vào lúc bắt đầu trị liệu hoặc mỗi khi thay đổi liều.

Nên bắt đầu với liều thấp và tăng liều từ từ.

Liều ban đầu cho người bệnh ngoại trú: 75 mg/ngày, chia ba lần. Nếu cần có thể tăng tối 150 mg/ngày. Cũng có thể uống làm một lần vào lúc đi ngủ (có thể đỡ buồn ngủ lúc ban ngày). Liều tăng được ưu tiên dùng buổi chiều hoặc buổi tối. Tác dụng giải lo và an thần xuất hiện rất sớm, còn tác dụng chống trầm cảm có thể trong vòng 3 - 4 tuần điều trị, thậm chí nhiều tuần sau mới thấy được.

Điều quan trọng là phải tiếp tục điều trị thời gian dài để có thể đánh giá kết quả. Thường ít nhất là 3 tuần. Nếu tình trạng của người bệnh không cải thiện trong vòng 1 tháng, cần đi khám thầy thuốc chuyên khoa.

Liều duy trì ngoại trú: 50 - 100 mg/ngày. Với người bệnh thể trạng tốt, dưới 60 tuổi, liều có thể tăng lên đến 150 mg/ngày, uống một lần vào buổi tối. Tuy nhiên, liều 25 - 40 mg mỗi ngày có thể đủ cho một số người bệnh. Khi đã đạt tác dụng đầy đủ và tình trạng bệnh đã được cải thiện, nên giảm liều xuống đến liều thấp nhất có thể được để duy trì tác dụng. Tiếp tục điều trị duy trì 3 tháng hoặc lâu hơn để giảm khả năng tái phát. Ngừng điều trị cần thực hiện dần từng bước và theo dõi chặt chẽ vì có nguy cơ tái phát.

Đối với người bệnh điều trị tại bệnh viện: Liều ban đầu lên đến 100 mg/ngày, cần thiết có thể tăng dần đến 200 mg/ngày, một số người cần tối 300 mg. Người bệnh cao tuổi và người bệnh trẻ tuổi (thiếu niên) dùng liều thấp hơn, 50 mg/ngày, chia thành liều nhỏ.

Phối hợp thuốc tiêm và thuốc viên: Một số trường hợp có thể bắt đầu điều trị bằng thuốc tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch trong khoảng 1 tuần, liều ban đầu: 20 - 30 mg/lần, 4 lần/ngày. Tác dụng do tiêm tỏa nhanh hơn uống. Sau đó chuyển sang thuốc uống, càng sớm càng tốt.

Hướng dẫn điều trị cho trẻ em:

Tình trạng trầm cảm: Không nên dùng thuốc cho trẻ em dưới 12 tuổi (do thiếu kinh nghiệm).

Thiếu niên: Liều ban đầu: 10 mg/lần, 3 lần/ngày và 20 mg lúc đi ngủ. Cần thiết có thể tăng dần liều, tuy nhiên liều thường không vượt quá 100 mg/ngày.

Đái dầm ban đêm ở trẻ lớn: Liều gợi ý cho trẻ 6 - 10 tuổi: 10 - 20 mg uống lúc đi ngủ; trẻ trên 11 tuổi: 25 - 50 mg uống trước khi đi ngủ.

Điều trị không được kéo dài quá 3 tháng.

Nhận xét:

Nguy cơ tự tử vẫn còn trong quá trình điều trị cho đến khi bệnh đã thuyên giảm.

Việc điều trị trầm cảm kèm theo tâm thần phân liệt phải luôn phối hợp với các thuốc an thần kinh vì các thuốc chống trầm cảm 3 vòng có thể làm cho các triệu chứng loạn thần nặng hơn.

Ở người bệnh hưng - trầm cảm, tăng nguy cơ xảy ra và kéo dài giai đoạn hưng cảm. Đối với người động kinh, cần điều trị chống động kinh một cách phù hợp để bù trừ cho nguy cơ tăng cơn trong quá trình điều trị.

Nguy cơ gây ngứa có thể gây ra tai nạn trong khi lao động, lái xe...

Nhạy cảm rượu có thể gia tăng trong khi điều trị. Nguy cơ tăng nhẫn áp cấp tính có thể xảy ra. Nguy cơ sâu răng là biến chứng thông thường khi điều trị thời gian dài.

Điều trị đau dây thần kinh:

Uống, người lớn và trẻ em ≥ 12 tuổi: Đầu tiên uống 10 mg buổi tối, tăng dần nếu cần tối khoảng 75 mg hàng ngày.

Tương tác thuốc

Tương tác giữa các thuốc chống trầm cảm ba vòng với chất ức chế monoamin oxidase là tương tác có tiềm năng gây nguy cơ tử vong. Phối hợp với phenothiazin gây tăng nguy cơ lên cơn động kinh. Các thuốc chống trầm cảm ba vòng ức chế enzym gan, nếu phối hợp với các thuốc chống đông, có nguy cơ tăng tác dụng chống đông lên hơn 300%.

Các hormon sinh dục, thuốc chống thụ thai uống làm tăng khả dụng sinh học của các thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Khi dùng physostigmin để đảo ngược tác dụng của các thuốc chống trầm cảm 3 vòng trên hệ thần kinh trung ương (điều trị lú lẫn, hoang tưởng, hôn mê) có thể gây блок tim, rối loạn dẫn truyền xung động, gây loạn nhịp.

Với levodopa, tác dụng kháng cholinergic của các thuốc chống trầm cảm có thể làm dạ dày đầy thức ăn chậm, do đó làm giảm sinh khả dụng của levodopa.

Cimetidin ức chế chuyển hóa các thuốc chống trầm cảm ba vòng, làm tăng nồng độ các thuốc này trong máu có thể dẫn đến ngộ độc. Clonidin, guanethidin hoặc guanadrel bị giảm tác dụng hạ huyết áp khi sử dụng đồng thời với các thuốc chống trầm cảm 3 vòng.

Sử dụng đồng thời với các thuốc chống trầm cảm ba vòng và các thuốc cường giao cảm làm tăng tác dụng trên tim mạch có thể dẫn đến loạn nhịp, nhịp nhanh, tăng huyết áp nặng, hoặc sốt cao.

Amitriptylin làm tăng tác dụng tụt huyết áp thể đ Irving của các thuốc hạ huyết áp: Acetazolamid, amilorid, ether, furosemid, halothan, hydralazin, hydrochlorothiazid, ketamin, methyldopa, natri nitroprussiat, nitro oxyd, reserpine, spironolacton, thiopental. **Các thuốc làm tăng nguy cơ gây loạn nhịp của amitriptylin:** Artemether phối hợp với lumefantrin, clorphenamin, epinephrin, ether, haloperidol, halothan, ketamin, nitro oxyd, procainamid, quinidin, thiopenthal.

Các thuốc làm tăng tác dụng phụ của amitriptylin: Các thuốc kháng muscarin (atropin, biperiden), các thuốc ức chế thần kinh trung ương (clorpheniramin, clorpromazin, fluphenazin).

Các thuốc làm tăng tác dụng an thần của amitriptylin: Clonazepam, cloral hydrat, clorpheniramin, codein, diazepam, morphin, pethidin, rượu.

Các thuốc làm tăng nồng độ amitriptylin trong huyết tương, làm tăng độc tính của amitriptylin: Clorpromazin, cimetidin, fluphenazin, haloperidol, ritonavir, thuốc tránh thai dạng uống, verapamil.

Các thuốc làm giảm nồng độ amitriptylin trong huyết tương, do đó làm giảm tác dụng chống trầm cảm: Carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifampicin.

Các thuốc bị giảm tác dụng khi dùng đồng thời với amitriptylin: Glycerin trinitrat, isosorbide dinitrat.

Amitriptylin làm giảm tác dụng của các thuốc chống động kinh (do làm giảm ngưỡng co giật) như acid valproic, carbamazepin, ethosuximicin, phenobarbital, phenytoin.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc tiêm amitriptylin hydrochlorid phải bảo quản ở nhiệt độ dưới 40 °C, tốt nhất là 15 - 30 °C; tránh để đông lạnh, tránh ánh sáng vì có thể tạo thành ceton và tủa nếu để tiếp xúc với ánh sáng. Dạng viên nén amitriptylin hydrochlorid phải bảo quản trong đồ đựng kín ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Tránh tiếp xúc với nhiệt độ trên 30 °C.

Tương kỵ

Không được pha loãng thuốc với nước ép bưởi hoặc đồ uống có chứa carbonat.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Ngứa gà, lú lẩn, co giật (động kinh), mất tập trung, giãn đồng tử, rối loạn nhịp tim, ảo giác, kích động, thở nôn, khó thở, yếu mệt, nôn, khô miệng.

Xử trí: Chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ, bao gồm:

Rửa dạ dày: Dùng than hoạt tính dưới dạng bùn nhiều lần;

Duy trì chức năng hô hấp, tuần hoàn và thân nhiệt;

Theo dõi chức năng tim mạch, ghi điện tâm đồ, theo dõi chặt chẽ nhịp tim (ít nhất 5 ngày);

Điều trị loạn nhịp: Dùng lidocain, kiềm hóa máu tối pH 7,4 - 7,5 bằng natri hydrocarbonat tiêm tĩnh mạch.

Xử trí co giật bằng cách dùng diazepam, lorazepam theo đường tĩnh mạch. Không dùng phenytoin vì làm tăng nguy cơ loạn nhịp tim. Thảm phân màng bụng, lọc máu, lợi niệu, không có tác dụng trong xử trí ngộ độc thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Vài ngày sau khi có vẻ hồi phục có thể xuất hiện các hội chứng nặng: Mê sảng, lú lẩn, giãy giụa, hoang tưởng, mất ý thức, co giật, rung giật cơ, tăng phản xạ, giảm thân nhiệt, huyết áp thấp, suy hô hấp và tim mạch, loạn nhịp tim nặng có thể nguy hiểm đến tính mạng. Cần theo dõi và xử trí kịp thời.

Thông tin qui chế

Amitriptilin 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

Amilavil.

AMLODIPIN

Tên chung quốc tế: Amlodipine.

Mã ATC: C08CA01.

Loại thuốc: Chống đau thắt ngực, chống tăng huyết áp, chất đối kháng kênh calci.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 2,5 mg, 5 mg, 10 mg amlodipin.

Nang: 5 mg, 10 mg amlodipin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Amlodipin là dẫn chất của dihydropyridin có tác dụng chẹn dòng vào calci qua màng tế bào. Amlodipin ngăn chặn kênh calci loại L phụ thuộc điện thế, tác động trên các cơ trơn mạch máu và tim. Amlodipin có tác dụng chống tăng huyết áp bằng cách trực tiếp làm giãn cơ trơn quanh động mạch ngoại biên và ít có tác dụng hơn trên kênh calci cơ tim. Vì vậy thuốc không làm dẫn truyền nhĩ thất ở tim kém đi và cũng không ảnh hưởng xấu đến lực co cơ tim. Amlodipin cũng có tác dụng tốt là giảm sức cản mạch máu thận, do đó làm tăng lưu lượng máu ở thận và cải thiện chức năng thận. Vì vậy thuốc cũng có thể dùng để điều trị người bệnh suy tim còn bù. Amlodipin không có ảnh hưởng xấu đến nồng độ lipid trong huyết tương hoặc chuyển hóa glucose, do đó có thể dùng amlodipin để điều trị tăng huyết áp ở người bệnh đái tháo đường. Amlodipin có tác dụng tốt cả khi đứng, nằm cũng như ngồi và trong khi làm việc. Vì amlodipin tác dụng chậm, nên ít có nguy cơ hạ huyết áp cấp hoặc nhịp nhanh phản xạ.

Tác dụng chống đau thắt ngực: Amlodipin làm giãn các tiều động mạch ngoại biên, do đó làm giảm toàn bộ lực cản ở mạch ngoại biên (hậu gánh giảm). Vì tần số tim không bị tác động, hậu gánh giảm làm giảm công của tim giảm, cùng với giảm nhu cầu cung cấp oxy và năng lượng cho cơ tim. Điều này làm giảm nguy cơ đau thắt ngực. Ngoài ra, amlodipin cũng gây giãn động mạch vành cả trong khu vực thiếu máu cục bộ và khu vực được cung cấp máu bình thường. Sự giãn mạch này làm tăng cung cấp oxy cho người bệnh đau thắt ngực thể co thắt (đau thắt ngực kiểu Prinzmetal). Điều này làm giảm nhu cầu nitroglycerin và bằng cách này, nguy cơ kháng nitroglycerin có thể giảm. Thời gian tác dụng chống đau thắt ngực kéo dài 24 giờ. Người bệnh đau thắt ngực có thể dùng amlodipin phối hợp với thuốc chẹn beta và bao giờ cũng dùng cùng với nitrat (điều trị cơ bản đau thắt ngực).

Dược động học

Sinh khả dụng của amlodipin khi uống khoảng 60 - 80% và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống liều khuyến cáo 6 đến 12 giờ. Nửa đời trong huyết tương từ 30 - 40 giờ. Nồng độ ổn định trong huyết tương đạt được 7 đến 8 ngày sau khi uống thuốc mỗi ngày một lần. Thể tích phân bố xấp xỉ 21 lít/kg thể trọng và thuốc liên kết với protein huyết tương cao (trên 98%). Độ thanh thải trong huyết tương tới mức bình thường vào khoảng 7 ml/phút/kg thể trọng do bài tiết chủ yếu thông qua chuyển hóa trong gan. Các chất chuyển hóa mất hoạt tính và bài tiết qua nước tiểu.

Ở người suy gan, nửa đời của amlodipin tăng, vì vậy có thể cần phải giảm liều hoặc kéo dài thời gian giữa các liều dùng.

Chỉ định

Điều trị tăng huyết áp.

Điều trị đau thắt ngực.

Chống chỉ định

Quá mẫn với dihydropyridin.

Thận trọng

Với người giảm chức năng gan, hẹp động mạch chủ, suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp, suy tim chưa được điều trị ổn định, loạn chuyển hóa porphyrin cấp.

Thời kỳ mang thai

Các thuốc chẹn kênh calci có thể ức chế con co tử cung sớm. Tuy nhiên, thuốc không có tác dụng bất lợi cho quá trình sinh đẻ. Phải tính đến nguy cơ thiếu oxy cho thai nhi nếu gây hạ huyết áp ở người mẹ, vì có nguy cơ làm giảm tưới máu nhau thai. Đây là nguy cơ chung khi dùng các thuốc điều trị tăng huyết áp, thuốc có thể làm thay đổi lưu lượng máu do giãn mạch ngoại biên.

Ở động vật thực nghiệm, thuốc chẹn kênh calci có thể gây quái thai, dị tật xương. Vì vậy, tránh dùng amlodipin cho người mang thai, đặc biệt trong 3 tháng đầu thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có thông báo nào đánh giá sự tích lũy của amlodipin trong sữa mẹ, không nên sử dụng thuốc trên phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Phản ứng phụ thường gặp nhất của amlodipin là phù cổ chân, từ nhẹ đến trung bình, liên quan đến liều dùng. Trong thử nghiệm lâm sàng, có đối chứng placebo, tác dụng này gấp khoảng 3% trong số người bệnh điều trị với liều 5 mg/ngày và khoảng 11% khi dùng 10 mg/ngày.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Phù cổ chân, nhức đầu, chóng mặt, đỏ bừng mặt và cảm giác nóng, mệt mỏi, suy nhược.

Tuần hoàn: Đánh trống ngực.

Thần kinh trung ương: Chuột rút.

Tiêu hóa: Buồn nôn, đau bụng, khó tiêu.

Hô hấp: Khó thở.

Ít gặp, 1/1 000 <ADR <1/100

Tuần hoàn: Hạ huyết áp quá mức, nhịp tim nhanh, đau ngực.

Da: Ngoại ban, ngứa.

Cơ, xương: Đau cơ, đau khớp.

Tâm thần: Rối loạn giấc ngủ.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Tuần hoàn: Ngoại tâm thu.

Tiêu hóa: Tăng sản lợi.

Da: Nổi mày đay.

Gan: Tăng enzym gan (transaminase, phosphatase kiềm, lactat dehydrogenase).

Chuyển hóa: Tăng glucose huyết.

Tâm thần: Lú lẫn.

Miễn dịch: Hồng ban đa dạng.

Liều lượng và cách dùng

Để điều trị tăng huyết áp và đau thắt ngực, liều phải phù hợp cho từng người bệnh. Nói chung, khởi đầu với liều bình thường là 2,5 - 5 mg/lần/ngày. Liều có thể tăng dần, cách nhau từ 7 - 14 ngày cho đến 10 mg/lần/ngày.

Trên bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân suy giảm chức năng gan: Nên dùng liều khởi đầu thấp hơn (2,5 mg/lần/ngày).

Trẻ em ≥ 6 tuổi: Liều thông thường có hiệu quả là 2,5 - 5 mg/lần/ngày. Chưa xác định được an toàn và hiệu quả với liều vượt quá 5 mg/ngày.

Tương tác thuốc

Các thuốc gây mê làm tăng tác dụng chống tăng huyết áp của amlodipin và có thể làm huyết áp giảm mạnh hơn.

Lithi: Khi dùng cùng với amlodipin, có thể gây độc thần kinh, buồn nôn, nôn, ỉa chảy.

Thuốc chống viêm không steroid, đặc biệt là indomethacin có thể làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của amlodipin do ức chế tổng hợp prostaglandin và/hoặc giữ natri và dịch.

Các thuốc liên kết cao với protein (như dẫn chất coumarin, hydantoin...) phải dùng thận trọng với amlodipin, vì amlodipin cũng liên kết cao với protein nên nồng độ của các thuốc nói trên ở dạng tự do (không liên kết), có thể thay đổi trong huyết thanh.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 40 °C, tốt nhất từ 15 - 30 °C trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Nhiễm độc amlodipin rất hiếm.

Dùng 30 mg amlodipin cho trẻ em 1 tuổi rưỡi chỉ gây nhiễm độc "trung bình".

Trong trường hợp quá liều với thuốc chẹn calci, cách xử trí chung như sau:

Theo dõi tim mạch bằng điện tâm đồ và điều trị triệu chứng các tác dụng lên tim mạch cùng với rửa dạ dày và cho uống than hoạt. Nếu cần, phải điều chỉnh các chất điện giải. Trường hợp nhịp tim chậm và блок tim, phải tiêm atropin 0,5 - 1 mg vào tĩnh mạch cho người lớn (với trẻ em, tiêm tĩnh mạch 20 - 50 microgram/kg thể trọng). Nếu cần, tiêm nhắc lại. Tiêm nhỏ giọt tĩnh mạch 20 ml dung dịch calci gluconat (9 mg/ml) trong 5 phút cho người lớn; thêm isoprenalin 0,05 - 0,1 microgam/kg/phút hoặc adrenalin 0,05 - 0,3 microgam/kg/phút hoặc dopamin 4 - 5 microgam/kg/phút.

Với người bệnh giảm thể tích tuần hoàn cần truyền dung dịch natri clorid 0,9%. Khi cần, phải đặt máy tạo nhịp tim.

Trong trường hợp bị hạ huyết áp nghiêm trọng, phải tiêm tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9%, adrenalin. Nếu không tác dụng thì dùng isoprenalin phối hợp với amrinon. Điều trị triệu chứng.

Thông tin qui chế

Amlodipin 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

Acipta; Adipin; Agindopin; Aldan Tablets; Alodip 5; Ambelin; Amcardia-5; Amdepin 5; Amdicopin; Amdicor 5; Amdipress; Amdirel; Amidile-G; Amip; Amlaxopin; Amlibon; Amlobest; Amloboston 5; Amlocor; Amloda; Amlodac 5; Amlo-Denk; Amloefti; Amloget; Amlomarksans 5; Amlong; Amlopin; Amlor; Amlorus; Amlosin; Amlostar; Amlosun; Amlotens; Amlotheepam; Amlothope; Amlotino; Amlovas; Amnorpyn; Ampdiline; Amsyn-5; Amtas-in 5; Amtim; Apitim 5; Arcadia 5; Aropme; Ausdipine; Beblod-5; Becamlodin; Belod-5; Bluepine; Cardidose-5; Cardilopin; Cardivasor; Cetaju Tab.; Ceteco Amlocen; Citidipin; Dalopin; Diezar; Diplin 5; Dipsope; Dorodipin; Emlip-5; Emlocin 5; Enlopin 5; Eroamlo; Flamodip; Foloup; Frandipin; Hasanlor 5; Imedipin; Lodimax; Lodipine-C; Lordivas; Madodipin; Meyeridipin 5; Mildotab; Monovas; Motamse; NDC-Amlodipin 5; Normodipine; Pamlonor; Pleamod; Primodil-5; Pyme Am5 caps; PymeAlong 5; Ramilo-5; Remedipin; Resines; Samlo-5; Sampine; SAVI Amod; Savi Amod 5; Shadipine; Sodip; Stadovas; Stamlo; Telopin Tab.; Tenox; Timol Neo; Tipharmlor; TV. Amlodipin; TV-Amlodipin; Umecard-5; Varosc Tab.; Vascam; Woorieverdin; Xynopine; Xynopine; Zoamco-A; Zolpidon 5.

AMOXICILIN

Tên chung quốc tế: Amoxicillin.

Mã ATC: J01CA04.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm beta-lactam, aminopenicilin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Các dạng thuốc uống dùng amoxicillin dạng trihydrat. Thuốc tiêm dùng dạng muối natri của amoxicillin. Hàm lượng thuốc được tính theo amoxicillin khan.

Viên nang 250 mg, 500 mg amoxicillin.

Viên nén: 125 mg, 250 mg, 500 mg và 1 g amoxicillin.

Bột để pha hỗn dịch uống: Gói 125 mg, 250 mg amoxicillin để pha 5 ml hỗn dịch.

Bột pha tiêm: Lọ 500 mg và 1 g amoxicillin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Amoxicillin là aminopenicilin, bền trong môi trường acid, có phổ tác dụng rộng hơn benzylpenicilin, đặc biệt có tác dụng chống trực khuẩn Gram âm. Tương tự các penicilin khác, amoxicillin có tác dụng diệt khuẩn, do thuốc gắn vào một hoặc nhiều protein gắn penicilin của vi khuẩn (PBP) để ức chế sinh tổng hợp peptidoglycan, là một thành phần quan trọng của thành tế bào vi khuẩn. Cuối cùng vi khuẩn tự phân hủy do các enzym tự hủy của thành tế bào vi khuẩn (autolysin và murein hydrolase).

Amoxicillin có tác dụng *in vitro* mạnh hơn ampicilin đối với *Enterococcus faecalis*, *Helicobacter pylori* và *Salmonella* spp., nhưng kém tác dụng hơn đối với *Shigella* spp. và *Enterobacter*. Amoxicillin dạng uống được ưa dùng hơn ampicilin dạng uống, đặc

biệt trong điều trị nhiễm khuẩn đường hô hấp, do được hấp thu hoàn toàn hơn từ đường tiêu hóa, nồng độ trong huyết thanh, mô và dịch cao hơn, tần suất uống ít hơn và ít xảy ra tác dụng phụ (tiêu chảy) hơn.

Phổ tác dụng: Amoxicilin cũng như các aminopenicilin khác, có hoạt tính *in vitro* chống đa số cầu khuẩn ura khí Gram dương và Gram âm (trừ các chủng tạo penicillinase), một số trực khuẩn ura khí và kỵ khí Gram dương và một số xoắn khuẩn. Thuốc cũng có hoạt tính *in vitro* chống một vài trực khuẩn ura khí và kỵ khí Gram âm, thuốc có tác dụng chống *Mycoplasma, Rickettsia*, nấm và virut. Vì khuẩn nhạy cảm khi nồng độ thuốc ức chế tối thiểu (MIC) ≤ 4 microgam/ml và kháng thuốc khi MIC > 16 microgam/ml. Đối với *S. pneumoniae* nhạy cảm khi MIC ≤ 0,5 microgam/ml và kháng thuốc nếu MIC > 2 microgam/ml. Tỷ lệ kháng thuốc mắc phải có thể thay đổi tùy theo địa điểm và thời gian; đối với một số chủng cần có thông tin tham khảo tỷ lệ kháng thuốc tại chỗ, nhất là đối với bệnh nặng.

Vì khuẩn nhạy cảm:

Ua khí Gram dương: *S. aureus*, *S. epidermidis* (không tạo penicillinase), *Streptococci* nhóm A, B, C và G; *Streptococcus pneumoniae, viridans Streptococci* và một vài chủng *Enterococci*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus anthracis*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, một vài chủng *Nocardia* (mặc dù đa số đã kháng).

Ua khí Gram âm: *Neisseria meningitidis* và *N. gonorrhoeae* (không tạo penicillinase), *Haemophilus influenzae* và một vài chủng *H. parainfluenzae* và *H. ducreyi*, một số chủng *Enterobacteriaceae*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* và *Shigella*, *P. vulgaris*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Vibrio cholerae*, *Helicobacter pylori*, *Bordetella pertussis*, *Actinobacillus*, *Pasteurella multocida*, *Gardnerella vaginalis* (tên trước đây *Haemophilus vaginalis*), *Moraxella catarrhalis* (tên trước đây *Branhamella catarrhalis*) không tạo beta-lactamase.

Kỵ khí: *Actinomyces*, *Arachnia*, *Bifidobacterium*, *Clostridium tetani*, *C. perfringens*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* và *Propionibacterium*, *Fusobacterium*.

Xoắn khuẩn: *Treponema pallidum*, *Borelia burgdorferi* gây bệnh Lyme.

Vì khuẩn nhạy cảm vừa: Vì khuẩn ura khí Gram dương *Enterococcus faecium*.

Vì khuẩn kháng thuốc:

Vì khuẩn ura khí Gram dương: Tụ cầu (*Staphylococcus aureus*).

Vì khuẩn ura khí Gram âm: *Acinetobacter alcaligenes*, *Moraxella catarhhialis* tạo ra beta-lactamase, *Campylobacter*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella*, *Morganella morganii*, *Proteus rettgeri*, *Proteus vulgaris*, *Providencia*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Yersinia enterocolitica*.

Kỵ khí: *Bacteroides fragilis*.

Vì khuẩn khác: *Mycobacterium*, *Mycoplasma*, *Rickettsia*.

Kháng chéo hoàn toàn thường xảy ra giữa amoxicilin và ampicilin. Theo thông báo của Chương trình giám sát quốc gia về tình hình kháng thuốc của vi khuẩn gây bệnh thường gặp (ASTS, năm 1998) thì mức độ kháng ampicilin của *E. coli* là 66,7%, *Salmonella typhi* là 50%, *Shigella* là 57,7%, *Acinetobacter* spp. là 70,7%, các vi khuẩn đường ruột khác (*Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Proteus*, *Serratia...*) là 84,1%, *Streptococcus* spp. là 15,4%, của các chủng *Enterococcus* spp. là 13,1% và các chủng trực khuẩn Gram âm khác (*Achromobacter*, *Chriseomonas*, *Flavobacterium*, *Pasteurella...*) là 66,7%. Các chủng *Haemophilus influenzae* và *Haemophilus parainfluenzae* đã kháng ngày càng nhiều.

Dược động học

Amoxicilin bền vững trong môi trường acid dịch vị. Hấp thu amoxicilin không bị ảnh hưởng bởi thức ăn (tuy làm giảm tốc độ hấp thu nhưng không làm thay đổi tổng lượng hấp thu), amoxicilin hấp thu nhanh và nhiều hơn qua đường tiêu hóa so với ampicilin, khoảng 74 - 92% liều đơn sau khi uống được hấp thu. Khi uống cùng liều lượng như ampicilin, nồng độ đỉnh amoxicilin trong huyết tương cao hơn từ 2 - 2,5 lần. Sau khi uống liều 250 mg hoặc 500mg amoxicilin 1 - 2 giờ, nồng độ đỉnh amoxicilin trong máu đạt lần lượt khoảng 3,5 - 5 microgam/ml hoặc 5,5 - 11 microgam/ml và nồng độ thuốc trong huyết thanh giảm thấp hoặc không phát hiện được sau 6 - 8 giờ. Amoxicilin uống hay tiêm đều cho những nồng độ thuốc như nhau trong huyết tương. Nồng độ thuốc tối đa trong máu và diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian (AUC) tăng tuyến tính với mức tăng liều dùng. Nghiên cứu sơ bộ cho thấy uống nang amoxicilin với nhiều nước (250 ml) có thể ảnh hưởng đến mức hấp thu của thuốc, điều này không gặp ở ampicilin, có thể do ampicilin hòa tan trong nước nhiều hơn amoxicilin. Amoxicilin phân bố nhanh vào hầu hết các mô và dịch trong cơ thể, trừ mô não và dịch não tuy, nhưng khi màng não bị viêm thì amoxicilin lại khuếch tán vào dễ dàng. Thuốc đi qua hàng rào nhau thai và lượng nhỏ phân bố trong sữa mẹ. Amoxicilin liên kết protein huyết tương với tỷ lệ 17 - 20%. Nửa đời của amoxicilin khoảng 1 - 1,5 giờ, dài hơn ở trẻ sơ sinh (3,7 giờ) và ở người cao tuổi. Ở người suy thận nặng với hệ số thanh thải creatinin < 10 ml/phút, nửa đời của thuốc dài khoảng 7 - 21 giờ.

Chuyển hóa: Amoxicilin được chuyển hóa một phần thành acid penicilloic không có hoạt tính chống vi khuẩn.

Ở người lớn với chức năng thận bình thường, hệ số thanh thải amoxicilin huyết thanh là 283 ml/phút. Khoảng 43 - 80% liều uống amoxicilin thải nguyên dạng ra nước tiểu trong vòng 6 - 8 giờ, với 5 - 10% liều uống phân bố vào trong mật. Nồng độ amoxicilin trong nước tiểu khoảng 300 microgam/ml sau khi uống liều 250 mg. Probenecid kéo dài thời gian thải của amoxicilin qua đường thận. Amoxicilin có nồng độ cao trong dịch mật và một phần thải qua phân.

Amoxicilin bị loại bỏ khi thẩm phân máu, thông thường quá trình thẩm phân từ 4 - 6 giờ sẽ loại bỏ 30 - 40% liều uống hoặc liều tiêm nếu dùng thuốc ngay trước khi thẩm phân.

Chỉ định

Nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm:

Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, viêm xoang, viêm tai giữa.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới do liên cầu khuẩn, phế cầu khuẩn, tụ cầu khuẩn không tiết penicillinase và *H. influenzae*.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng.

Bệnh lậu.

Nhiễm khuẩn đường mật.

Nhiễm khuẩn da, cơ do liên cầu khuẩn, tụ cầu khuẩn, *E. coli* nhạy cảm với amoxicilin.

Bệnh Lyme ở trẻ em hoặc phụ nữ có thai, cho con bú.

Nhiễm *Chlamydia trachomatis* đường tiết niệu sinh dục ở người mang thai không dung nạp được erythromycin (kinh nghiệm còn ít). Bệnh than.

Viêm dạ dày - ruột (bao gồm viêm ruột do *Salmonella*, không do ly trực khuẩn), viêm màng trong tim (đặc biệt để dự phòng ở bệnh nhân phẫu thuật hoặc nhổ răng), sốt thương hàn và sốt phó thương hàn.

Phối hợp với các thuốc khác trong điều trị nhiễm *H. pylori* ở bệnh nhân loét dạ dày tá tràng.

Chống chỉ định

Người bệnh có tiền sử dị ứng với bất kỳ loại penicilin nào.

Thận trọng

Phải định kỳ kiểm tra chỉ số huyết học, chức năng gan, thận trong suốt quá trình điều trị dài ngày.

Có thể xảy ra phản ứng quá mẫn trầm trọng ở những bệnh nhân có tiền sử dị ứng với penicilin hoặc các dị nguyên khác, nên trước khi bắt đầu điều trị bằng amoxicilin cần phải điều tra kỹ tiền sử dị ứng với penicilin, cephalosporin và các dị nguyên khác.

Dùng liều cao amoxicilin cho người suy thận hoặc người có tiền sử co giật, động kinh có thể gây co giật, tuy hiếm gặp.

Trong trường hợp suy thận, phải điều chỉnh liều theo hệ số thanh thải creatinin hoặc creatinin huyết.

Đái ít là một nguy cơ đe thuốc kết tinh, phải uống nhiều nước khi dùng thuốc.

Trong điều trị bệnh Lyme, cần chú ý có thể xảy ra phản ứng Jarisch-Herxheimer.

Có nguy cơ phát ban cao ở bệnh nhân tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn.

Bệnh nhân bị phenylketon niệu và bệnh nhân cần kiểm soát lượng phenylalanin phải thận trọng khi uống viên hoặc bột để pha hỗn dịch uống có chứa aspartam do aspartam chuyển hóa trong đường tiêu hóa thành phenylalanin.

Thời kỳ mang thai

Sử dụng an toàn amoxicilin trong thời kỳ mang thai chưa được xác định rõ ràng. Vì vậy, chỉ sử dụng thuốc này khi thật cần thiết trong thời kỳ mang thai. Tuy nhiên, chưa có bằng chứng nào về tác dụng có hại cho thai nhi khi dùng amoxicilin cho người mang thai. Amoxicilin là thuốc được lựa chọn để điều trị nhiễm *Chlamydia* và điều trị bệnh than ngoài da hoặc để phòng sau khi tiếp xúc với bào tử *Bacillus anthracis* ở phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Amoxicilin bài tiết vào sữa mẹ, tuy nhiên lượng thuốc trong sữa rất ít và an toàn cho trẻ sơ sinh ở liều thường dùng, nên có thể dùng amoxicilin cho phụ nữ thời kỳ cho con bú, theo dõi chặt chẽ trẻ nhỏ khi dùng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Những tác dụng không mong muốn sau đây có thể xảy ra liên quan đến việc dùng amoxicilin.

Thường gặp, ADR > 1/100

Ngoại ban (1,4 - 10%), thường xuất hiện chậm, sau 7 ngày điều trị.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau thượng vị (2%), tiêu chảy (0,5 - 5%) ở người lớn, tỷ lệ cao hơn ở trẻ em và người cao tuổi (phân lỏng ở 42% trẻ em dưới 8 tháng, 20% ở trẻ em từ 8 - 16 tháng và 8,5% ở trẻ em 24 - 36 tháng).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Phản ứng quá mẫn: Ban đỏ, ban dát sần và mày đay, đặc biệt là hội chứng Stevens - Johnson.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Gan: Tăng nhẹ SGOT (AST).

Thần kinh trung ương: Kích động, vật vã, lo lắng, mất ngủ, lú lẫn, thay đổi ứng xử và/hoặc chóng mặt.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng có mảng giả do *Clostridium difficile*; viêm tiêu - đại tràng cấp với triệu chứng đau bụng và đi ngoài ra máu, không liên quan đến *Clostridium difficile*.

Máu: Thiếu máu, giảm tiểu cầu, ban xuất huyết giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu ura eosin, giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Những phản ứng không mong muốn của amoxicilin ở đường tiêu

hóa, ở máu thường mất đi khi ngừng điều trị. Khi viêm đại tràng có mảng giả nặng, cần bồi phụ nước, điện giải và protein; điều trị bằng metronidazol và vancomycin đường uống. Mày đay, các dạng ban khác và những phản ứng giống bệnh huyết thanh có thể điều trị bằng kháng histamin, và nếu cần, dùng liệu pháp corticosteroid toàn thân. Tuy nhiên khi phản ứng như vậy xảy ra, phải ngừng dùng amoxicilin, trừ khi có ý kiến của thầy thuốc trong những trường hợp đặc biệt, nguy hiểm đến tính mạng mà chỉ có amoxicilin mới giải quyết được.

Nếu phản ứng dị ứng xảy ra như ban đỏ, phù Quincke, sốc phản vệ, hội chứng Stevens-Johnson, phải ngừng liệu pháp amoxicilin và ngay lập tức điều trị cấp cứu bằng adrenalin, thở oxy, liệu pháp corticoid tiêm tĩnh mạch và thông khí, kể cả đặt nội khí quản và không bao giờ được điều trị bằng penicilin hoặc cephalosporin nữa.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Amoxicilin dạng trihydrat chỉ dùng đường uống, amoxicilin dạng muối natri chỉ dùng đường tiêm. Hấp thu amoxicilin không bị ảnh hưởng bởi thức ăn trong dạ dày, do đó có thể uống trước hoặc sau bữa ăn. Bột pha hỗn dịch khi dùng có thể trộn với sữa, nước quả, nước và uống ngay lập tức sau khi trộn.

Có thể pha loãng dung dịch tiêm amoxicilin trong dung dịch natri clorid 0,9% ở 23 °C, và phải dùng trong vòng 6 giờ; hoặc pha loãng bằng dung dịch dextrose, dùng trong vòng 1 giờ; pha trong dung dịch natri lactat, dùng trong vòng 3 giờ.

Tiêm bắp: Không dùng để tiêm tĩnh mạch dung dịch pha để tiêm bắp.

Người lớn: Không tiêm vượt quá 1 g amoxicilin một lần.

Trẻ em: Không tiêm vượt quá 25 mg/kg một lần. Dung dịch pha để tiêm bắp có alcol benzylic làm tiêm bắp không đau.

Trẻ nhỏ và trẻ dưới 3 tuổi: Pha vào 5 ml nước cát để tiêm (không dùng ống tiêm chứa dung dịch pha có alcol benzylic).

Tiêm tĩnh mạch: Tiêm chậm trực tiếp tĩnh mạch trong 3 - 4 phút.

Người lớn: Không tiêm vượt quá 1 g amoxicilin một lần.

Trẻ em: Không tiêm vượt quá 25 mg/kg một lần. Truyền nhanh tĩnh mạch gián đoạn trong 30 - 60 phút.

Người lớn: Không truyền quá 2 g amoxicilin một lần.

Trẻ em: Không truyền quá 50 mg/kg một lần. Truyền tĩnh mạch liên tục

Liều lượng:

Liều uống cho người có chức năng thận bình thường:

Nhiễm vi khuẩn nhẹ cảm ở tai, mũi, họng, da, đường tiết niệu:

Người lớn:

Nhiễm khuẩn nhẹ, vừa: 250 mg cách 8 giờ/lần hoặc 500 mg cách 12 giờ/lần.

Nhiễm khuẩn nặng: 500 mg cách 8 giờ/lần hoặc 875 mg cách 12 giờ/lần.

Trẻ em:

Nhiễm khuẩn nhẹ, vừa: 20 mg/kg/ngày cách 8 giờ/lần hoặc 25 mg/kg/ngày cách 12 giờ/lần.

Nhiễm khuẩn nặng: 40 mg/kg/ngày cách 8 giờ/lần hoặc 45 mg/kg/ngày cách 8 giờ/lần.

Nhiễm Helicobacter pylori:

Người lớn: 1 g amoxicilin ngày uống 2 lần, phối hợp với clarithromycin 500 mg uống 2 lần mỗi ngày và omeprazol 20 mg uống 2 lần mỗi ngày (hoặc lansoprazol 30 mg uống 2 lần mỗi ngày) trong 7 ngày. Sau đó, uống 20 mg omeprazol (hoặc 30 mg lansoprazol) mỗi ngày trong 3 tuần nữa nếu bị loét tá tràng tiến triển, hoặc 3 - 5 tuần nữa nếu bị loét dạ dày tiến triển.

Dự phòng viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn:

Người lớn: Một liều duy nhất 2 g, uống 1 giờ trước khi làm thủ thuật.
Trẻ em: Một liều duy nhất 50 mg/kg (không được vượt liều người lớn), uống 1 giờ trước khi làm thủ thuật.

Bệnh Lyme:

Viêm tim nhẹ (блочный недостаток 1 или 2):

Người lớn: 500 mg/lần, 3 lần/ngày trong 14 - 21 ngày.

Trẻ em dưới 8 tuổi: 50 mg/kg/ngày chia làm 3 lần (liều tối đa 1,5 g/ngày).

Viêm khớp, không kèm theo rối loạn thần kinh do bệnh Lyme:

Người lớn: 500 mg/lần, 3 lần/ngày trong 28 ngày.

Trẻ em: 50 mg/kg/ngày chia làm 3 lần (liều tối đa 1,5 g/ngày).

Dự phòng hậu phơi nhiễm sau khi tiếp xúc với bào tử bệnh than (chiến tranh sinh học):

Người dưới 40 kg: 45 mg/kg/ngày chia làm 3 lần. Người lớn ≥ 40 kg: 500 mg cách 8 giờ/lần.

Liều tiêm cho người có chức năng thận bình thường:

Tiêm bắp: Người lớn: 2 g/ngày chia 2 lần, trẻ em: 50 mg/kg/ngày.

Tiêm tĩnh mạch:

Người lớn: 2 - 12 g/ngày.

Trẻ em (từ 1 tháng - 15 tuổi): 100 - 200 mg/kg/ngày. Sơ sinh thiếu tháng (0 - 7 ngày): 100 mg/kg/ngày; (7 - 30 ngày): 100 - 150 mg/kg/ngày.

Sơ sinh đủ tháng (0 - 7 ngày): 100 - 150 mg/kg/ngày; (7 - 30 ngày): 100 - 200 mg/kg/ngày.

Bệnh Lyme tùy theo tình trạng bệnh nặng hay nhẹ:

Người lớn: 4 - 6 g/ngày.

Trẻ em: 50 - 100 mg/kg/ngày.

Thời gian điều trị: 15 - 21 ngày.

Dự phòng viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn:

Người lớn: Truyền tĩnh mạch 2 g trong vòng 30 phút, một giờ trước khi làm thủ thuật.

Trẻ em: Tiêm tĩnh mạch 50 mg/kg, một giờ trước khi làm thủ thuật. Đối với người suy thận, phải giảm liều theo hệ số thanh thải creatinin:

$Cl_{cr} < 10 \text{ ml/phút}$: 250 - 500 mg/24 giờ phụ thuộc vào mức độ nặng của nhiễm khuẩn.

Cl_{cr} : 10 - 30 ml/phút: 250 - 500 mg/12 giờ phụ thuộc vào mức độ nặng của nhiễm khuẩn.

Bệnh nhân suy thận nặng với $Cl_{cr} < 30 \text{ ml/phút}$ không được dùng viên nén chứa 875 mg amoxicilin.

Bệnh nhân thâm phân máu: 250 - 500 mg/24 giờ phụ thuộc vào mức độ nặng của nhiễm khuẩn và một liều bổ sung trong và sau mỗi giai đoạn thâm phân.

Thời gian dùng thuốc:

Thời gian điều trị bằng amoxicilin tùy thuộc vào loại và mức độ nhiễm khuẩn và được xác định bởi đáp ứng lâm sàng và xét nghiệm vi khuẩn của bệnh nhân. Trong phần lớn các trường hợp nhiễm khuẩn, cần tiếp tục điều trị ít nhất 48 - 72 giờ sau khi bệnh nhân không còn triệu chứng hoặc có bằng chứng đã hết nhiễm khuẩn. Nếu nhiễm khuẩn dai dẳng, cần quá trình điều trị vài tuần. Trong điều trị nhiễm khuẩn gây ra bởi liên cầu khuẩn tan máu beta nhóm A, cần tiếp tục điều trị ít nhất 10 ngày để giảm nguy cơ sốt thấp khớp và viêm cầu thận. Với nhiễm khuẩn đường niệu mạn tính, cần đánh giá lâm sàng và xét nghiệm vi khuẩn thường xuyên trong và có thể vài tháng sau khi điều trị. Dự phòng hậu phơi nhiễm và điều trị bệnh than trong chiến tranh sinh học, dùng amoxicillin kéo dài trong 60 ngày.

Tương tác thuốc

Nifedipin làm tăng hấp thu amoxicilin.

Bệnh nhân tăng acid uric máu khi dùng allopurinol cùng với

amoxicilin sẽ làm tăng khả năng phát ban của amoxicilin.

Có thể có đối kháng giữa chất diệt khuẩn amoxicilin và các chất kim khuẩn như acid fusidic, cloramphenicol, tetracycline.

Methotrexate: Amoxicilin làm giảm bài tiết methotrexate, tăng độc tính trên đường tiêu hóa và hệ tạo máu.

Thuốc tránh thai dạng uống: Amoxicilin có khả năng làm giảm tác dụng tránh thai.

Vắc xin thương hàn: Amoxicilin làm giảm tác dụng của vắc xin.

Warfarin: Các nghiên cứu không chứng minh được có tương tác nhưng kinh nghiệm cho thấy tác dụng chống đông có ảnh hưởng khi dùng đồng thời warfarin với amoxicilin.

Probenecid khi uống ngay trước hoặc đồng thời với amoxicilin làm giảm thải trừ amoxicilin, từ đó làm tăng nồng độ C_{max} và thời gian bán thải lên 30 - 60%, tăng diện tích dưới đường cong nồng độ theo thời gian (AUC) lên 60%, đồng thời probenecid làm giảm thể tích phân bố khoảng 20% khi tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch amoxicilin, từ đó làm tăng nồng độ thuốc trong máu.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nang, viên nhai và bột pha hỗn dịch uống amoxicilin trong lọ nút kín, ở nhiệt độ dưới 20 °C; bảo quản viên nén bao phim trong lọ nút kín ở nhiệt độ dưới 25 °C. Nên bảo quản hỗn dịch uống amoxicilin sau khi pha ở tủ lạnh (2 - 8 °C), hỗn dịch này có thể bền vững trong 14 ngày ở nhiệt độ phòng hoặc nhiệt độ 2 - 8 °C.

Dung dịch thuốc tiêm phải được dùng ngay sau khi pha.

Tương ky

Không được trộn chung dung dịch tiêm amoxicilin với bất kỳ một thuốc nào trong cùng một bơm tiêm.

Dung dịch tiêm amoxicilin pha loãng trong dung dịch natri clorid 0,9% ở 23 °C bền trong 6 giờ; pha loãng bằng dung dịch dextrose bền trong 1 giờ và pha trong dung dịch natri lactat bền trong 3 giờ.

Quá liều và xử trí

Biểu hiện quá liều như các triệu chứng tâm thần kinh, thận (đái ra tinh thể) và rối loạn tiêu hóa.

Xử trí: Không có thuốc giải đặc hiệu, có thể loại bỏ amoxicilin bằng thâm phân máu. Điều trị triệu chứng, đặc biệt chú ý đến cân bằng nước - điện giải.

Thông tin qui chế

Amoxicilin 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

AmoDHG; Amomid; Amoxclo; Amoxfap; Amoxico-500; Amoxipen; Amoxivid 250; Amoxmarksans; Amoxy; Amoxybiotic; Ardimox 250; Asiamox; Auclanit; Aumoxtine; Ausmoxy; Axomox; Bididufamox; Bidimox 500; Bimoxine; Buclar 250; Cefucom 250; Cepmox; Clamoxy; Clatexyl; Codamox; Dharoxin; Doromox; Droplie; Etonxy; Eumoxin; Fabamox; Franmoxy; Hadikramox; Hadomox; Haetamox; Hagimox; Halacimox; Hanpromox; Hanproxy; Healmoxy; Helcrosin; Hiconcil; Hipen 500; Intasmox; Interamox; Kamox DS Amoxicillin; Lupimox; Lykamox; Mekomoxin; Midamox; Moceil; Moxacin; Moxilen; Nesmox; Newcimax; Novoxim-500; Osavix; Ospamox; Ozirmox 500; Penfortin 1000; Penmoxy 250; Pharmox SA; pms-Pharmox; Polyclo; Praverix; Pulmoxy; Quafamox; Servamox; Tarimox forte; Tiamoxicilin 250; Tranfaximox; Trozal; Upanmox 500; Uparomax; Vantamox 500; Vidaloxin; Viduximox; Vifamox; Zentomoxy CPC; Zentomoxy CPC1.

AMOXICILIN VÀ KALI CLAVULANAT

Tên chung quốc tế: Amoxicillin and potassium clavulanate.

Mã ATC: J01CR02.

Loại thuốc: Kháng sinh.

Dạng thuốc và hàm lượng

Các dạng thuốc uống dùng amoxicillin trihydrat và kali clavulanat. Dạng thuốc tiêm dùng amoxicillin natri và kali clavulanat. Hàm lượng và liều lượng thuốc được tính theo amoxicillin khan (Amox.) và acid clavulanic (Clav.).

Viên nén: Phối hợp amoxicillin với kali clavulanat theo tỷ lệ 2:1, 4:1 hoặc 7:1 (250 mg/125 mg hoặc 500 mg/125 mg hoặc 875 mg/125 mg).

Viên phân tán: Phối hợp amoxicillin với kali clavulanat theo tỷ lệ 2:1 (250 mg/125 mg).

Viên nhai được: Phối hợp amoxicillin với kali clavulanat theo tỷ lệ 4:1 hoặc 7:1 (125 mg/31,25 mg hoặc 200 mg/28,5 mg hoặc 250 mg/62,5 mg hoặc 400 mg/57 mg).

Bột pha hỗn dịch để uống (chai, gói): Phối hợp amoxicillin với kali clavulanat theo tỷ lệ 4:1 hoặc 7:1 (125 mg/31,25 mg hoặc 200 mg/28,5 mg hoặc 250 mg/62,5 mg; hòa vào nước cho 5 ml hỗn dịch).

Bột pha tiêm hoặc truyền tĩnh mạch: Phối hợp amoxicillin (dạng muối natri) với kali clavulanat theo tỷ lệ 5:1 (500 mg/100 mg - dùng cho trẻ em và 1 000 mg/200 mg).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Amoxicillin và kali clavulanat là một phối hợp có tác dụng diệt khuẩn. Sự phối hợp này không làm thay đổi cơ chế tác dụng của amoxicillin (ức chế tổng hợp peptidoglycan màng tế bào vi khuẩn) mà còn có tác dụng hiệp đồng diệt khuẩn, mở rộng phổ tác dụng của amoxicillin chống lại nhiều vi khuẩn tạo ra beta-lactamase trước đây kháng lại amoxicillin đơn độc, do acid clavulanic có ái lực cao và gắn vào beta-lactamase của vi khuẩn để ức chế.

Acid clavulanic thu được từ sự lên men của *Streptomyces clavuligerus*, có cấu trúc beta-lactam gần giống nhân penicilin, bản thân có tác dụng kháng khuẩn rất yếu đồng thời có khả năng ức chế beta-lactamase do phần lớn các vi khuẩn Gram âm và *Staphylococcus* sinh ra, nhưng *Staphylococcus* kháng methicilin/oxacilin phải coi là đã kháng amoxicillin và acid clavulanic. *In vitro*, acid clavulanic thường ức chế penicillinase tụ cầu, betalactamase tạo ra do *Bacteroides fragilis*, *Moraxella catarrhalis* (tên trước đây là *Branhamella catarrhalis*), và các beta-lactamase phân loại theo Richmond và Sykes typ II, III, IV và V. Acid clavulanic có thể ức chế một vài loại cephalosporinase tạo ra do *Proteus vulgaris*, *Bacteroides fragilis* và *Burkholderia cepacia* (tên trước đây là *Pseudomonas cepacia*) nhưng thường không ức chế cephalosporinase truyền qua nhiễm sắc thể Richmond-Sykes typ I; do đó nhiều chủng *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Morganella*, *Serratia* spp., và *Pseudomonas aeruginosa* vẫn kháng thuốc. Một số beta-lactamase phổ rộng truyền qua plasmid của *Klebsiella pneumoniae*, một số *Enterobacteriaceae* khác và *Pseudomonas aeruginosa* cũng không bị acid clavulanic ức chế.

Acid clavulanic có thể thẩm qua thành tế bào vi khuẩn, do đó có thể ức chế enzym ở ngoài tế bào và enzym gắn vào tế bào. Cách tác dụng thay đổi tùy theo enzym bị ức chế, nhưng acid clavulanic thường tác dụng như một chất ức chế có tính tranh chấp và không thuận nghịch.

Phổ diệt khuẩn của thuốc bao gồm:

Vì khuẩn Gram dương:

Loại ra khí: *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium*, *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*.

Loại ký khí: Các loài *Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*. *Vì khuẩn Gram âm:*

Loại ra khí: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, các loài *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Bordetella*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Vibrio cholerae*, *Pasteurella multocida*.

Loại ký khí: Các loài *Bacteroides* kể cả *B. fragilis*. Như vậy amoxicillin và kali clavulanat có tác dụng đối với cả hai loại vi khuẩn tạo và không tạo beta-lactamase nhạy cảm với thuốc, nhưng nhiều nhà lâm sàng cho rằng để điều trị vi khuẩn không tạo beta-lactamase thì nên ưu tiên dùng amoxicillin đơn độc, dành thuốc phối hợp cho các loại tạo beta-lactamase nhạy cảm. Do thuốc có nguy cơ gây vàng da út mật, nên không được dùng thuốc quá 14 ngày. Trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc phối hợp, phải xác định vi khuẩn gây bệnh và làm kháng sinh đồ. Trong khi chờ kết quả, cho điều trị bằng thuốc phối hợp nếu nghi ngờ do vi khuẩn tạo beta-lactamase. Nếu kết quả xét nghiệm cho thấy kháng thuốc, phải ngừng ngay. Nếu thấy do vi khuẩn không tạo beta-lactamase nhạy cảm với aminopenicilin, một số thầy thuốc khuyên nên chuyển sang dùng aminopenicilin nhưng thực tế khó thực hiện.

Dược động học

Amoxicillin và kali clavulanat đều hấp thu dễ dàng qua đường uống và cùng bền vững với dịch acid của dạ dày. Nồng độ của amoxicillin và acid clavulanic trong huyết thanh đạt tối đa sau 1 - 2,5 giờ uống liều đơn dạng thuốc viên thông thường.

Kali clavulanat không làm ảnh hưởng tới dược động học của amoxicillin, tuy nhiên amoxicillin có thể làm tăng hấp thu qua đường tiêu hóa và thải trừ qua đường niệu đối với kali clavulanat so với khi dùng kali clavulanat đơn độc. Sau khi uống thuốc viên liều 250 mg amoxicillin và 125 mg acid clavulanic, nồng độ trong huyết thanh đạt 3,7 - 4,8 microgam/ml đối với amoxicillin và 2,2 - 3,5 microgam/ml đối với acid clavulanic. Sau khi uống thuốc viên liều 500 mg amoxicillin và 125 mg acid clavulanic, nồng độ trong huyết thanh đạt 6,5 - 9,7 microgam/ml với amoxicillin và 2,1 - 3,9 microgam/ml đối với acid clavulanic. Với liều đơn hỗn dịch dùng đường uống chứa 250 mg amoxicillin và 62,5 mg acid clavulanic, nồng độ amoxicillin đạt trung bình 6,9 microgam/ml và acid clavulanic đạt 1,6 microgam/ml. Sau 1 giờ uống 20 mg/kg amoxicillin + 5 mg/kg acid clavulanic, sẽ có trung bình 8,7 microgam/ml amoxicillin và 3,0 microgam/ml acid clavulanic trong huyết thanh. Sự hấp thu của thuốc không bị ảnh hưởng bởi thức ăn với dạng chế phẩm phối hợp thông thường. Tuy nhiên, dạng viên giải phóng kéo dài cho hấp thu tốt nhất khi uống thuốc ngay trước bữa ăn. Đồng thời không nên uống dạng viên giải phóng kéo dài với bữa ăn có nhiều chất béo do hấp thu clavulanat bị giảm và cũng không nên uống dạng thuốc này trong khi đối do hấp thu amoxicillin bị giảm.

Sau khi uống, cả amoxicillin và acid clavulanic đều phân bố vào phổi, dịch màng phổi và dịch màng bụng, đi qua nhau thai. Một lượng thuốc nhỏ được tìm thấy trong đờm, nước bọt cũng như trong sữa mẹ. Khi màng não không bị viêm, nồng độ thuốc trong dịch não tuy rất thấp, tuy nhiên lượng thuốc lớn hơn đạt được khi màng não bị viêm. Amoxicillin liên kết với protein huyết thanh khoảng 17 - 20% và acid clavulanic được thông báo liên kết với protein khoảng 22 - 30%.

Khả dụng sinh học đường uống của amoxicilin là 90% và của acid clavulanic là 75%. Nửa đời sinh học của amoxicilin là 1 - 2 giờ và của acid clavulanic là khoảng 1 giờ.

Sau khi uống liều đơn amoxicilin và kali clavulanat ở người lớn có chức năng thận bình thường, 50 - 73% amoxicilin và 25 - 45% acid clavulanic được thải qua nước tiểu dưới dạng không đổi trong vòng 6 đến 8 giờ. Ở người suy thận, nồng độ huyết thanh của cả amoxicilin và acid clavulanic đều cao hơn cũng như nửa đời thải trừ cũng kéo dài hơn. Ở bệnh nhân với thanh thiếu creatinin 9 ml/phút, nửa đời của amoxicilin và acid clavulanic lần lượt là 7,5 và 4,3 giờ. Cả amoxicilin và acid clavulanic đều bị loại bỏ khi thẩm phân máu. Khi thẩm phân màng bụng, acid clavulanic cũng bị loại bỏ trong khi chỉ một lượng rất nhỏ amoxicilin bị loại bỏ.

Probenecid kéo dài thời gian đào thải của amoxicilin nhưng không ảnh hưởng đến sự đào thải của acid clavulanic.

Chỉ định

Các chế phẩm amoxicilin và kali clavulanat được dùng để điều trị trong thời gian ngắn (dưới 14 ngày) các trường hợp nhiễm khuẩn gây ra bởi các chủng sản sinh ra beta-lactamase không đáp ứng với điều trị bằng các aminopenicillin đơn độc:

Nhiễm khuẩn nặng đường hô hấp trên: Viêm amidan, viêm xoang, viêm tai giữa đã được điều trị bằng các kháng sinh thông thường nhưng không đỡ.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới bởi các chủng *H. influenzae* và *Moraxella catarrhalis* (tên trước đây: *Branhamella catarrhalis*) sản sinh beta-lactamase: Viêm phế quản cấp và mạn, viêm phổi - phế quản.

Nhiễm khuẩn nặng đường tiết niệu - sinh dục bởi các chủng *E. coli*, *Klebsiella* và *Enterobacter* sản sinh beta-lactamase nhạy cảm: Viêm bàng quang, viêm niệu đạo, viêm bể thận (nhiễm khuẩn đường sinh dục nữ).

Nhiễm khuẩn da và mô mềm: Mụn nhọt, côn trùng đốt, áp xe, nhiễm khuẩn vết thương, viêm mô tế bào.

Nhiễm khuẩn xương và khớp: Viêm tủy xương.

Nhiễm khuẩn nha khoa: Áp xe ổ răng.

Nhiễm khuẩn khác: Nhiễm khuẩn do sảy thai, nhiễm khuẩn sản, nhiễm khuẩn trong ổ bụng.

Chống chỉ định

Điều ứng với nhóm beta-lactam (các penicilin và cephalosporin).

Cần chú ý đến khả năng điều ứng chéo với các kháng sinh beta-lactam như các cephalosporin.

Thận trọng

Chú ý đến người già, người bệnh có tiền sử vàng da/rối loạn chức năng gan do dùng amoxicilin và kali clavulanat vì acid clavulanic gây tăng nguy cơ út mật trong gan.

Các dấu hiệu và triệu chứng vàng da út mật tuy ít xảy ra khi dùng thuốc nhưng có thể nặng. Tuy nhiên những triệu chứng đó thường hồi phục được và sẽ hết sau 6 tuần ngừng điều trị.

Có thể xảy ra phản ứng quá mẫn trầm trọng ở những người bệnh có tiền sử điều ứng với penicilin hoặc các dị nguyên khác, nên trước khi bắt đầu điều trị bằng amoxicilin cần phải điều tra kỹ tiền sử điều ứng với penicilin, cephalosporin và các dị nguyên khác.

Người suy thận trung bình hay nặng cần chú ý điều chỉnh liều dùng (xem phần liều dùng).

Người dùng amoxicilin bị mẫn đỏ kèm sốt nổi hạch.

Dùng thuốc kéo dài đôi khi làm phát triển các vi khuẩn kháng thuốc.

Phải định kỳ kiểm tra chỉ số huyết học, chức năng gan, thận trong suốt quá trình điều trị. Cần có chẩn đoán phân biệt để phát hiện

các trường hợp tiêu chảy do *C. difficile* và viêm đại tràng có màng giả. Có nguy cơ phát ban cao ở bệnh nhân tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn.

Bệnh nhân bị phenylketon niệu và bệnh nhân cần kiểm soát lượng phenylalanin phải thận trọng khi dùng viên nhai hoặc bột pha hỗn dịch có chứa aspartam do aspartam chuyển hóa trong đường tiêu hóa thành phenylalanin.

Khi tiêm tĩnh mạch liều cao cần duy trì cân bằng lượng dịch xuất nhập để giảm thiểu hiện tượng sỏi - niệu. Phải kiểm tra thường xuyên các ống thông bàng quang để tránh hiện tượng kết tua gây tắc khi có nồng độ chế phẩm cao trong nước tiểu ở nhiệt độ thường.

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu thực nghiệm trên quá trình sinh sản của chuột đã chứng minh khi dùng chế phẩm theo đường uống và tiêm với liều lớn hơn 10 lần liều dùng cho người đều không gây dị ứng. Tuy nhiên, vì còn ít kinh nghiệm về dùng chế phẩm cho người mang thai, nên cần tránh sử dụng thuốc ở người mang thai nhất là trong 3 tháng đầu, trừ trường hợp cần thiết do thầy thuốc chỉ định.

Thời kỳ cho con bú

Trong thời kỳ cho con bú có thể dùng chế phẩm. Thuốc không gây hại cho trẻ đang bú mẹ trừ khi có nguy cơ bị mẫn cảm do có một lượng rất nhỏ thuốc trong sữa.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn thường có liên quan đến liều dùng. Khi dùng hỗn hợp amoxicilin và kali clavulanat, trừ tác dụng phụ trên đường tiêu hóa thường gặp với tần suất nhiều hơn, các tác dụng phụ khác nói chung xuất hiện với tần suất và mức độ tương tự như khi chỉ dùng đơn chất amoxicilin. Các tác dụng không mong muốn khi dùng hỗn hợp amoxicilin và kali clavulanat đường uống thường nhẹ và thoáng qua, chỉ dưới 3% người bệnh phải ngừng dùng thuốc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Tiêu chảy (9%), buồn nôn, nôn (1 - 5%). Buồn nôn và nôn có liên quan đến liều dùng acid clavulanic (dùng liều 250 mg acid clavulanic tăng nguy cơ lên 40% so với dùng liều 125 mg). Da: Ngoại ban, ngứa (3%).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Tăng bạch cầu ura eosin.

Gan: Viêm gan và vàng da út mật, tăng transaminase. Có thể nặng và kéo dài trong vài tháng.

Khác: Viêm âm đạo do *Candida*, nhức đầu, sốt, mệt mỏi.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, phù Quincke.

Máu: Giảm nhẹ tiểu cầu, giảm bạch cầu, thiếu máu tan máu.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng có màng giả.

Da: Hội chứng Stevens-Johnson, ban đỏ đa dạng, viêm da bong, hoại tử biểu bì do ngộ độc.

Thận: Viêm thận kẽ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu phản ứng dị ứng xảy ra như ban đỏ, phù Quincke, sốc phản vệ, hội chứng Stevens-Johnson, phải ngừng liều pháp amoxicilin và ngay lập tức điều trị cấp cứu bằng adrenalin, thở oxygen, liệu pháp corticoid tiêm tĩnh mạch và thông khí, kê cá đặt nội khí quản và không bao giờ được điều trị bằng penicilin hoặc cephalosporin nữa.

Viêm đại tràng có màng giả: Nếu nhẹ: Ngừng thuốc; nếu nặng (khả năng do *Clostridium difficile*): Bồi phụ nước và điện giải, dùng kháng sinh chống *Clostridium* (metronidazol, vancomycin).

Liều lượng và cách dùng

Liều lượng:

Dạng uống:

Liều lượng thường được biểu thị dưới dạng amoxicilin trong phối hợp. Vì chế phẩm dạng viên và bột pha hỗn dịch chứa amoxicilin và acid clavulanic với các tỷ lệ phối hợp khác nhau (2:1, 4:1 hoặc 7:1) nên không thể thay thế nhau được (thí dụ 2 viên 250 mg/125 mg không tương đương với 1 viên 500 mg/125 mg vì cùng chứa một lượng acid clavulanic; 1 viên nén 250 mg/125 mg không tương đương với 1 viên nhai 250 mg/62,5 mg).

Liều người lớn và trẻ em trên 40 kg:

1 viên 250 mg (250 mg/125 mg) cách 8 giờ/lần hoặc 1 viên 500 mg (500 mg/125 mg) cách 12 giờ/lần.

Đối với nhiễm khuẩn nặng và nhiễm khuẩn đường hô hấp: 1 viên 500 mg (500 mg/125 mg) cách 8 giờ/lần hoặc 1 viên 875 mg (875 mg/125 mg) cách 12 giờ/lần. Nếu khó nuốt, có thể dùng hỗn dịch uống chứa 125 mg hoặc 250 mg amoxicilin/5 ml thay cho viên 500 mg hoặc hỗn dịch uống chứa 200 mg amoxicilin/5 ml thay cho viên 875 mg.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều trừ khi độ thanh thải creatinin $\leq 30 \text{ ml/phút}$.

Liều trẻ em dưới 40 kg cân nặng:

Trẻ em dưới 40 kg cân nặng không được dùng viên bao phim 250 mg do chứa liều cao acid clavulanic.

Trẻ sơ sinh và dưới 12 tuần tuổi:

30 mg/kg amoxicilin/ngày, chia 2 lần cách nhau 12 giờ (dùng dạng hỗn dịch 125 mg/5 ml).

Trẻ trên 12 tuần tuổi:

Viêm xoang, nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới, các nhiễm khuẩn nặng: 45 mg/kg amoxicilin/ngày, chia 2 lần cách nhau 12 giờ (dùng dạng hỗn dịch 200 mg/5 ml hoặc viên nhai 200 mg, 400 mg) hoặc 40 mg/kg amoxicilin/ngày, chia 3 lần cách nhau 8 giờ (dùng dạng hỗn dịch 125 mg/5ml, 250 mg/5ml hoặc viên nhai 125 mg, 250 mg).

Các nhiễm khuẩn nhẹ hơn: 25 mg/kg amoxicilin/ngày, chia 2 lần cách nhau 12 giờ (dùng dạng hỗn dịch 200 mg/5ml hoặc viên nhai 200 mg, 400 mg) hoặc 20 mg/kg amoxicilin/ngày, chia 3 lần cách nhau 8 giờ (dùng dạng hỗn dịch 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml hoặc viên nhai 125 mg, 250 mg).

Viêm tai giữa cấp: 90 mg/kg amoxicilin/ngày, 6,4 mg/kg acid clavulanic/ngày, chia 2 lần, uống trong 10 ngày với trẻ dưới 6 tuổi bị viêm tai giữa nặng hoặc trong 5 - 7 ngày với trẻ trên 6 tuổi bị viêm nhẹ hoặc vừa.

Dạng tiêm:

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: Tiêm tĩnh mạch trực tiếp rất chậm hoặc tiêm truyền nhanh 1 g/lần, cứ 8 giờ tiêm 1 lần. Trường hợp nhiễm khuẩn nặng hơn, có thể hoặc tăng liều tiêm (cứ 6 giờ tiêm 1 lần) hoặc tăng liều lên tới 6 g/ngày. Không bao giờ vượt quá 200 mg acid clavulanic cho mỗi lần tiêm và 1 200 mg acid clavulanic trong 24 giờ.

Dự phòng nhiễm khuẩn khi phẫu thuật: Tiêm tĩnh mạch 1 liều duy nhất 2 g/200 mg (hoặc 1 g/200 mg + 1 g amoxicilin) vào lúc gây tiền mê.

Nếu phẫu thuật kéo dài trên 4 giờ, tiêm tiếp theo 1 liều 1 g/200 mg.

Trong phẫu thuật tiêu hóa, thời gian dự phòng bằng kháng sinh không được vượt quá thời gian can thiệp. Trong mỗi dạ dày bằng nội soi qua da, thời gian can thiệp không quá 2 giờ, nên không cần tiêm thêm liều 1 g/200 mg.

Trẻ em, trẻ đang bú, trẻ sơ sinh: Dùng loại lọ tiêm 500 mg. Không vượt quá 5 mg/kg thể trọng đối với acid clavulanic cho mỗi lần tiêm.

Trẻ em từ ba tháng đến 12 tuổi: 100 mg/kg/ngày, chia làm 4 lần, tiêm tĩnh mạch trực tiếp rất chậm hoặc tiêm truyền. Trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng, có thể dùng tối 200 mg/kg/ngày, chia làm 4 lần tiêm truyền. Liều tối đa của acid clavulanic là 20 mg/ngày.

Trẻ sơ sinh trên 8 ngày tuổi và trẻ em dưới 3 tháng tuổi: Từ 100 mg đến 150 mg/kg/ngày chia làm 3 lần tiêm truyền. Liều tối đa của acid clavulanic là 15 mg/kg/ngày.

Trẻ đẻ thiếu tháng và trẻ sơ sinh dưới 8 ngày tuổi: 100 mg/kg/ngày, chia làm hai lần tiêm truyền. Liều tối đa của acid clavulanic là 10 mg/kg/ngày.

Suy thận:

Khi có tổn thương thận, phải thay đổi liều và/hoặc số lần cho thuốc để đáp ứng với tổn thương thận.

Liều người lớn trong suy thận (tính theo hàm lượng amoxicilin):

Độ thanh thải creatinin	Liều uống	Liều tiêm
> 30 ml/phút	Không cần điều chỉnh liều	Không cần điều chỉnh liều
Từ 10 đến 30 ml/phút	250 - 500 mg cách 12 giờ/lần	Liều ban đầu 1g, sau đó cứ 12 giờ tiêm 500 mg
< 10 ml/phút	250 - 500 mg cách 24 giờ/lần	Liều ban đầu 1 g, sau đó tiêm 500 mg/ngày
Thảm phân máu	250 - 500 mg cách 24 giờ/lần, cho uống trong và sau khi thảm phân	Liều ban đầu 1 g, sau đó tiêm 500 mg/ngày, thêm 1 liều bổ sung 500 mg sau khi thảm phân

Liều trẻ em trong suy thận (tính theo hàm lượng amoxicilin):

Độ thanh thải creatinin	Liều uống (cho trẻ trên 30 tháng tuổi)	Liều tiêm
> 30 ml/phút	Không cần điều chỉnh liều	Không cần điều chỉnh liều
Từ 10 đến 30 ml/phút	Tối đa 15 mg/kg/lần, 2 lần/ngày	25 mg/kg/lần, 2 lần/ngày
< 10 ml/phút	Tối đa 15 mg/kg/ngày	25 mg/kg/ngày
Thảm phân máu	15 mg/kg/ngày và 15 mg/kg bổ sung trong và sau khi thảm phân	25 mg/kg/24 giờ, thêm 1 liều bổ sung 12,5 mg/kg sau khi thảm phân, tiếp theo là 25 mg/kg/ngày

Cách dùng:

Không dùng thuốc quá 14 ngày mà không kiểm tra xem xét lại cách điều trị.

Uống thuốc vào lúc bắt đầu ăn để giảm thiểu hiện tượng không dung nạp thuốc ở dạ dày - ruột. Viên phân tán được khuấy trong một ít nước trước khi uống.

Thuốc chi tiêm hoặc truyền tĩnh mạch, không tiêm bắp. Tiêm tĩnh mạch trực tiếp rất chậm trong 3 phút, tiêm truyền khoảng 30 phút. Chỉ pha dung dịch trước khi tiêm. Khi pha có thể thấy dung dịch có màu hơi hồng nhạt thời rồi chuyển sang vàng nhạt hoặc hơi có ánh trắng sữa: Phải pha với nước cất pha tiêm hoặc dung dịch natri clorid pha tiêm 0,9%. Để tiêm truyền, có thể dùng dung dịch natri lactat (M/6), dung dịch Ringer hoặc Hartmann. Không được pha với các dung dịch chứa glucose, natri bicarbonat hoặc dextran. Nói chung, không nên trộn thuốc trong cùng bơm tiêm

hoặc bình tiêm truyền với 1 thuốc khác, nhất là corticoid hoặc aminoglycosid. Thuốc tương kỵ với hydrocortison succinat, dung dịch acid amin, dịch thùy phân protein, nhũ dịch lipid, neosynephrin hydrochlorid, dung dịch manitol.

Độ bền của dung dịch chế phẩm phụ thuộc theo nồng độ. Vì vậy sau khi pha, phải dùng ngay. Phải tuân thủ thể tích pha, cách pha và thời hạn dùng như trong bảng “Cách dùng thuốc tiêm”.

Bảng: Cách dùng thuốc tiêm

Lợ	Cách dùng	Thể tích pha (ml)	Thời gian tối đa từ sau khi pha cho tới khi tiêm xong (phút)
Người lớn: 1 g/200 mg	Tiêm tĩnh mạch trực tiếp rất chậm: 3 phút.	20	15
	Tiêm truyền 30 phút.	50	60
Trẻ em: 500 mg/50 mg (cho trẻ em và trẻ nhỏ)	Tiêm tĩnh mạch trực tiếp rất chậm: 3 phút.	10	15
	Tiêm truyền 30 phút.	25	60

Tuổi	Cách dùng	Số lần tiêm	Liều dùng 1 lần (mg/kg tính theo amoxicilin) và khoảng cách dùng thuốc
Trẻ thiếu tháng và trẻ sơ sinh dưới 8 ngày	Tiêm truyền: 30 phút	2	50 mg/kg, cứ 12 giờ một lần
Trẻ sơ sinh trên 8 ngày và trẻ nhỏ dưới 3 tháng tuổi	Tiêm truyền: 30 phút	3	30 - 50 mg/kg, cứ 8 giờ một lần
Trẻ từ 3 tháng tới 12 năm	Tiêm tĩnh mạch trực tiếp rất chậm 3 phút	4	25 mg/kg, cứ 6 giờ một lần
	Tiêm truyền: 30 phút	4	25 - 50 mg/kg, cứ 6 giờ một lần

Tương tác thuốc

Thuốc có thể gây kéo dài thời gian chảy máu và đông máu. Vì vậy cần phải cẩn thận đối với những người bệnh đang điều trị bằng thuốc chống đông máu (warfarin).

Giống như các kháng sinh có phổ tác dụng rộng, thuốc có thể làm giảm hiệu quả của các thuốc tránh thai uống, do đó cần phải báo trước cho người bệnh.

Nifedipin làm tăng hấp thu amoxicilin.

Bệnh nhân tăng acid uric máu khi dùng allopurinol cùng với amoxicilin sẽ làm tăng khả năng phát ban của amoxicilin.

Có thể có sự đối kháng giữa chất diệt khuẩn amoxicilin và các chất kim khuẩn như acid fusidic, cloramphenicol, tetracyclin.

Amoxicillin làm giảm bài tiết methotrexat, tăng độc tính trên đường tiêu hóa và hít tạo máu. Probenecid khi uống ngay trước hoặc đồng thời với amoxicilin làm giảm thải trừ amoxicilin, từ đó

làm tăng nồng độ amoxicilin trong máu. Tuy nhiên, probenecid không ảnh hưởng đến thời gian bán thải, nồng độ thuốc tối đa trong máu (C_{max}) và diện tích dưới đường cong nồng độ thuốc theo thời gian trong máu (AUC) của acid clavulanic.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc viên và bột pha tiêm ở nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 25 °C.

Khi tạo thành hỗn dịch, thuốc giữ được trong 7 ngày nếu được bảo quản trong tủ lạnh (không để đóng băng).

Khi pha thành thuốc tiêm, thuốc chỉ được dùng trong khoảng thời gian tối đa từ sau khi pha cho tới khi tiêm xong như quy định trong bảng “Cách dùng thuốc tiêm”.

Tương kỵ

Xem phần *Cách dùng* ở trên.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Đau bụng, nôn và tiêu chảy. Một số ít người bệnh bị phát ban, tăng kích động hoặc ngủ lơ mơ.

Xử trí: Cần ngừng thuốc ngay. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ nếu cần. Nếu quá liều xảy ra sớm và không có chống chỉ định, có thể gây nôn hoặc rửa dạ dày. Quá liều dưới 250 mg/kg không gây triệu chứng gì đặc biệt và không cần làm sạch dạ dày. Viêm thận kẽ dẫn đến suy thận thiểu niệu đã xảy ra ở một số ít người bệnh dùng quá liều amoxicilin. Đái ra tinh thể trong một số trường hợp dẫn đến suy thận đã được báo cáo sau quá liều amoxicilin ở người lớn và trẻ em. Cần cung cấp đủ nước và điện giải cho cơ thể để duy trì bài niệu và giảm nguy cơ đái ra tinh thể.

Tổn thương thận thường phục hồi sau khi ngừng thuốc. Tăng huyết áp có thể xảy ra ngay ở người có chức năng thận tổn thương do giảm đào thải cả amoxicilin và acid clavulanic. Có thể dùng phương pháp thẩm phân máu để loại bỏ cả amoxicilin và acid clavulanic ra khỏi tuần hoàn.

Thông tin qui chế

Amoxicilin và kali clavulanat 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

Acle; Alclav; Amclav; AMK 625; Amocat; Amoclal Winthrop; Amoksiklav Quick Tabs; Amolic; Amonalic duo syrup; Amonalic Syrup; Amoxsam tab; Ardineclav 500/125; Auclantyl; Augbactam; Augbest; Augbidil; Augdim For I.V.; Augentax; Auglist; Augmentin; Augmentin SR; Augmex; Augmex Duo; Augtipha; Augxicine; Aumakin; Bifoxit; Bimoclav 625; Bioment-Bid; Camoxyx; Clamax 1000; Clasanvyl sachet; Clavatrox; Clavmarksans; Clavophynamox; Clavsun; Clavurol; Clavutin; Clavuxel; Claxivon; Cledomox; Curam; Duomoxyl 625; Duonasa 500; Enhancin; Euvi-Mentin; Fleming; Fugentin; G5 Damamox 625; Getimox; Iba-mentin; Imarex; Indclav 375; Intasclamo; Jenimax; Kamcilin; Klamentin; Klamex; Klatrimox; Klavunamox; Kmoxilin; Koact; Kuniclav; Medoclav; Mexid 625; MGP Moxinase-625; Midagentin; Midantin; Mioxen 625; Miraclav; Moxicile; Moxicile Duo; Nacova DT; Nacova-625; Noramoxical; Ofmantine; Osavix; Oxnas; Oxnas duo; Pencimox 625; Penfortin; Peptimedi; pms-Claminat; Promoxy; Rapiclav; Reclav; Rezoclav; Ricolpen; Sanbeclaneksi; Shinacin; Skyclamos; Soonmelt; Synergex; Tasmoxil inj.; Viamomentin; Xiclav; Xivumic; Zentomentin CPC1.

AMPHOTERICIN B

Tên chung quốc tế: Amphotericin B.

Mã ATC: A01AB04, A07AA07, G01AA03, J02AA01.

Loại thuốc: Kháng sinh chống nấm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm:

Chế phẩm thông thường phức hợp với muối mêt deoxycholat: Bột đê pha tiêm 50 mg (50 000 đơn vị)/lọ.

Chế phẩm phức hợp với natri cholesteryl sulfat: Bột đê pha tiêm: 50 mg/lọ - 100 mg/lọ.

Chế phẩm phức hợp với L-alpha dimyristoylphosphatidylglycerol: Hỗn dịch 5 mg/ml, 10 ml/lọ, 20 ml/lọ.

Chế phẩm dạng liposom: Bột đê pha tiêm 50 mg/lọ.

Thuốc uống, ngâm:

Viên nén 100 mg.

Hỗn dịch 100 mg/ml, 12 ml/lọ.

Viên ngâm 10 mg.

Thuốc bôi ngoài:

Lotion 3%, 3 g/100 ml, 30 ml/1 tuýp.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Amphotericin B là một kháng sinh chống nấm nhờ gắn vào sterol (chủ yếu là ergosterol) ở màng tế bào nấm làm biến đổi tính thẩm của màng. Amphotericin B cũng gắn vào sterol bào chất của người (chủ yếu cholesterol) nên giải thích được một phần độc tính của thuốc đối với người. Thuốc không hoà tan trong nước nhưng lại được bào chế để tiêm truyền tĩnh mạch bằng cách phức hợp với muối mêt deoxycholat, hoặc phức hợp với lipid để giảm độc tính. Amphotericin B có tác dụng kìm nấm đối với một số nấm như: *Absidia* spp., *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Basidiobolus* spp., *Blastomyces dermatitidis* spp., *Candida* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Mucor* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Rhizopus* spp., *Rhodotorula* spp. và *Sporothrix schenckii*. Mức độ nhạy cảm của nấm với amphotericin B liên quan đến nồng độ ergosterol có trong màng bào tương của nấm. *In vitro*, nồng độ trong khoảng từ 0,03 - 1 microgram/ml có thể ức chế hoàn toàn đa số các loài nấm này. *In vivo*, với liều dùng trong lâm sàng thuốc chỉ kìm nấm. Nếu muốn diệt nấm, phải có nồng độ thuốc trong huyết thanh gây độc. Đối với các chế phẩm hiện có trên thị trường, chưa xác định được mối tương quan giữa nồng độ thuốc trong huyết thanh với tác dụng điều trị và gây độc của thuốc. Những loại khác như: *Protothete* spp., và *Leishmania* và *Naegleria fowleri* cũng được thông báo có nhạy cảm với amphotericin B. Thuốc không có tác dụng với vi khuẩn và virus.

Kháng thuốc: Dường như không có kháng thuốc *in vivo*. Chưa thấy có chủng *Candida* nào kháng amphotericin B trên lâm sàng mặc dù có một số ít chủng kháng *in vitro*, nhưng chỉ thấy ở các chủng thứ cấp sau nhiều lần cấy.

Dược động học

Dược động học của amphotericin B thay đổi nhiều tùy theo các chế phẩm dùng. Thông thường liều của amphotericin B phức hợp với cholesteryl sulfat hoặc amphotericin B lipid complex cho nồng độ amphotericin B trong huyết thanh thấp hơn và cho thể tích phân bố lớn hơn so với nồng độ huyết thanh và thể tích phân bố khi dùng chế phẩm thông thường. Nồng độ thuốc trong huyết tương sau khi dùng amphotericin dạng liposom thường cao hơn và thể tích phân bố thấp hơn so với khi dùng amphotericin B thông thường với liều tương tự. Tầm quan trọng về lâm sàng của sự khác nhau về các chế phẩm chưa được làm sáng tỏ.

Amphotericin B hấp thu rất kém qua đường tiêu hoá, do vậy thuốc chủ yếu được tiêm truyền tĩnh mạch để điều trị các nhiễm nấm nặng toàn thân và chỉ dùng đường uống để điều trị tại chỗ (nhiễm nấm đường tiêu hoá và niêm mạc miệng). Khi tiêm truyền tĩnh mạch thuốc dưới dạng dung dịch keo với liều thông thường tăng dần, nồng độ đỉnh trong huyết tương là 0,5 tới 4 microgam/ml. Nồng độ thuốc trong huyết tương trung bình là 0,5 microgam/ml với liều duy trì 400 - 600 microgam/kg thể trọng/ngày. Amphotericin B liên kết với protein huyết tương ở mức độ cao. Thuốc phân bố rộng rãi trong cơ thể nhưng chỉ một lượng nhỏ vào trong dịch não tuỷ. Nửa đời của thuốc trong huyết tương khoảng 24 giờ, khi dùng thời gian dài, nửa đời cuối cùng có thể tới 15 ngày.

Amphotericin B bài tiết rất chậm qua thận, 2 - 5% liều dùng bài tiết dưới dạng hoạt tính sinh học. Sau khi ngừng điều trị, vẫn có thể tìm thấy thuốc trong nước tiểu ít nhất sau 7 tuần. Lượng thuốc tích luỹ trong nước tiểu sau 7 ngày xấp xỉ 40% lượng thuốc đã được truyền. Có thể như vậy mà amphotericin B có nguy cơ gây độc cao với thận. Không loại nào được amphotericin B ra khỏi cơ thể bằng thẩm tách máu. Chi tiết về sự phân bố trong các mô và cách chuyển hoá vẫn chưa được biết.

Amphotericin B dạng liposom hoặc phức hợp với lipid làm tăng hoạt tính chống nấm và làm giảm độc tính của thuốc.

Thuốc uống hấp thu kém qua đường tiêu hoá (liều 100 mg/lần, 4 - 6 lần/ngày) nồng độ thuốc trung bình trong huyết thanh ít nhất sau 14 ngày điều trị là 0,05 microgam/ml. Sau 2 tuần không có bằng chứng thuốc tích luỹ trong huyết thanh.

Chỉ định

Thuốc uống được dùng tại chỗ để điều trị nấm *Candida* ở miệng, đường tiêu hoá.

Amphotericin B thông thường tiêm truyền tĩnh mạch được chỉ định để điều trị:

Nhiễm nấm nặng nhạy cảm với thuốc đe dọa tính mạng (*Aspergillus*, *Blastomyces*, *Candida*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Mucor*, *Paracoccidioides* và *Sporotrichum*).

Phòng nhiễm nấm cho những người bệnh có sốt và giảm bạch cầu trung tính và đã được điều trị lâu bằng kháng sinh phổ rộng, bao gồm cả người bị ung thư, ghép tuỷ, hoặc ghép nội tạng đặc. Điều trị lâu dài, duy trì (dự phòng thứ phát) để ngăn nhiễm nấm tái phát ở người bị nhiễm HIV (sau khi nhiễm nấm ban đầu đã được điều trị thỏa đáng). Chỉ định dự phòng tiên phát còn đang tranh luận đối với người bị suy giảm miễn dịch do ung thư, ghép cơ quan nội tạng đặc, lo ngại phát sinh nấm kháng thuốc.

Điều trị viêm não - màng não tiên phát do *Naegleria fowleri* và để điều trị bệnh *Leishmania* nội tạng và *Leishmania* da - niêm mạc.

Amphotericin B dạng liposom và dạng phức hợp với lipid: Do kinh nghiệm lâm sàng còn ít đối với các chế phẩm mới này, hơn nữa các chế phẩm này rất đắt, nên chỉ được chỉ định cho những trường hợp đã được điều trị bằng amphotericin thông thường mà bị thất bại hoặc những trường hợp mà amphotericin thông thường có thể gây độc cho thận và suy thận.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với amphotericin B hoặc với bất cứ một thành phần nào trong chế phẩm.

Thận trọng

Bệnh nhân cần phải được theo dõi tại bệnh viện vì thuốc tiêm truyền có nhiều tai biến trong quá trình điều trị, đa số bệnh nhân ít nhiều có tai biến phụ, đặc biệt liều đầu tiên, thường xảy ra từ 1 - 3 giờ sau khi bắt đầu truyền.

Phải giám sát chức năng thận, gan, huyết học. Phải kiểm tra chức năng thận ít nhất 2 - 3 lần/tuần; chức năng gan và huyết học mỗi tuần

1 - 2 lần trong thời gian điều trị ban đầu. Vì thuốc có tiềm năng gây độc cho thận nên phải thận trọng khi dùng amphotericin B thông thường cho người có chức năng thận suy giảm. Phải giám sát chặt chẽ khi dùng phối hợp bất cứ một chế phẩm amphotericin B nào với một thuốc có tiềm năng gây độc cho thận.

Phải tránh truyền nhanh dưới 60 phút vì dễ gây sốc, loạn nhịp tim.

Truyền amphotericin B cách xa truyền bạch cầu trung tính ít nhất 6 giờ. Truyền xong amphotericin B ít nhất 2 giờ trước khi truyền tiểu cầu.

Thời kỳ mang thai

Chưa xác định được độ an toàn khi dùng cho người mang thai, nên chỉ dùng thuốc khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có số liệu về nồng độ thuốc trong sữa mẹ, khi dùng cần thận trọng.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp, ADR > 1/100

Phản ứng chung: Rét run, sốt, đau đầu, đau cơ hoặc khớp.

Máu: Thiếu máu đắng sắc, kích thước hồng cầu bình thường và hồi phục được.

Tiêu hoá: Rối loạn tiêu hoá, đau bụng ỉa chảy, buồn nôn, nôn, chán ăn.

Chuyển hoá: Rối loạn điện giải giảm kali huyết, giảm magnesi huyết.

Tiết niệu: Giảm chức năng thận kèm theo tăng creatinin và urê huyết.

Phản ứng khác: Viêm tĩnh mạch huyết khối, đau vùng tiêm.

Bôi tại chỗ: Da bị kích ứng, ngứa, phát ban.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thận: Tồn thương vĩnh viễn, đặc biệt ở người tiêm truyền trên 5 g amphotericin B bị vô niệu.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Phản ứng chung: Phản ứng phản vệ.

Máu: Mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu ura eosin, rối loạn đông máu.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp, ngừng tim, rung thất, loạn nhịp.

Da: Nổi dáy sần.

Gan: Tăng transaminase. Tiêu hoá: Dạ dày xuất huyết.

Thính lực: Ù tai, mất thính lực, chóng mặt. Mắt: Nhìn mờ, song thị.

Thần kinh: Bệnh não tráng (đặc biệt ở người chiếu tia xạ toàn thân), co giật, viêm dây thần kinh ngoại biên, bí đáy sau khi tiêm thuốc vào tuỷ sống.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR hay gặp bao gồm các phản ứng do tiêm truyền, nhiễm độc, thiếu máu đắng sắc và viêm tĩnh mạch. Các triệu chứng này thường xảy trong vòng 60 - 90 phút sau khi truyền xong. Meperidin 25 - 50 mg tiêm tĩnh mạch làm giảm thời gian và cường độ rét run. Acetaminophen 325 - 650 mg uống làm giảm sốt cao và thường cho uống trước. Diphenhydramin 25 - 50 mg uống hoặc tiêm tĩnh mạch thường được cho trước khi truyền amphotericin B. Chỉ dùng hydrocortison khi các thuốc trên không hiệu quả. Tuy ibuprofen cho uống trước có thể làm giảm cơn rét run, nhưng không nên dùng vì đa số người tiêm truyền amphotericin B dạng thông thường có nguy cơ bị tác dụng phụ do tác dụng nhiễm độc thận và kháng tiểu cầu của thuốc chống viêm không steroid. Tỷ lệ phản ứng do tiêm truyền amphotericin thông thường hoặc amphotericin B cholesteryl sulfat cao hơn so với khi dùng chế phẩm phức hợp lipid hoặc dạng liposom. Amphotericin B cholesteryl sulfat dạng phức hợp lipid và dạng liposom đều ít gây

độc thận hơn so với chế phẩm thông thường, tuy nhiên vẫn gây độc cho thận và thường hồi phục. Tồn thương vĩnh viễn có thể xảy ra với chế phẩm thông thường với liều trên 1 mg/kg/ngày hoặc đã có tổn thương thận từ trước, điều trị kéo dài, cơ thể mất natri hoặc dùng đồng thời thuốc có tiềm năng gây độc cho thận. Các dấu hiệu nhiễm độc thận bao gồm tăng urê huyết, tăng creatinin huyết thanh, giảm kali, magnesi huyết và nhiễm acid ống thận. Có thể làm giảm nhiễm độc thận bằng cách tiêm truyền dung dịch natri clorid 0,9%, 250 - 1 000 ml trong vòng 30 - 45 phút ngay trước khi dùng amphotericin B. Có thể tiêm truyền lại ngay dung dịch natri clorid 0,9% sau khi tiêm truyền amphotericin B. Thể tích và tốc độ truyền dung dịch natri clorid 0,9% phụ thuộc vào cân nặng và tình trạng tim mạch của người bệnh.

Thiếu máu đắng sắc, kích thước hồng cầu bình thường thường phát do nhiễm độc thận vì tiêm truyền amphotericin B thường nhẹ và nhất thời và rất ít khi phải điều trị. Viêm tĩnh mạch thứ phát do tiêm truyền lâu ngày, có thể làm bót viêm bằng cách cho thêm heparin 1 dvqt/ml vào dung dịch truyền amphotericin B.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Trước khi dùng phải đọc kỹ hướng dẫn của nhà sản xuất.

Hoàn nguyên và cách dùng: Amphotericin thông thường (deoxycholat natri) phải tiêm truyền tĩnh mạch. Thuốc cũng đã từng được tiêm trong khớp, trong màng phổi, trong ống tuỷ sống hoặc tưới rửa (bàng quang).

Hoàn nguyên: Thêm 10 ml nước vô khuẩn để tiêm vào lọ bột chứa 50 mg amphotericin B thông thường, lắc nhẹ để dung dịch trong và được nồng độ 5 mg/ml. Pha loãng thêm với dung dịch tiêm dextrose 5%, pH > 4,2 để có nồng độ 0,1 mg/ml. Có thể dùng màng lọc khi truyền với điều kiện lỗ trên màng lọc có đường kính không dưới 1 micromét. Dung dịch tiêm truyền phải truyền chậm trong khoảng 2 - 6 giờ phụ thuộc vào liều dùng.

Amphotericin B cholesteryl sulfat complex (*Amphotec*): Cho 10 ml hoặc 20 ml nước vô khuẩn để tiêm vào lọ chứa bột đông khô chứa 50 mg hoặc 100 mg chế phẩm tương ứng để có nồng độ 5 mg/ml. Lắc nhẹ lọ để hòa tan bột, sau đó pha loãng bằng dung dịch tiêm dextrose 5% để có nồng độ cuối cùng khoảng 0,6 mg/ml. Bột đông khô không được hoàn nguyên bằng các dung dịch chứa natri clorid hoặc dextrose và thuốc khi đã hoàn nguyên không được trộn với bất cứ một thuốc nào khác chứa natri clorid hoặc các chất điện giải. Dung dịch truyền không được lọc trước khi truyền, phải dùng bộ dây truyền riêng, nếu dùng dây truyền đang dùng thì phải tráng sạch dây truyền đó bằng dung dịch dextrose 5% trước khi truyền chế phẩm này.

Amphotericin B lipid complex (*Abelcet*): Phải pha loãng hỗn dịch này với dung dịch tiêm dextrose 5% để có nồng độ 1 mg/ml; nồng độ 2 mg/ml có thể thích hợp với trẻ em và người mắc bệnh tim mạch. Không được dùng dung dịch natri clorid hoặc chứa các chất kim khuân để pha loãng và cũng không được trộn các thuốc khác hoặc các chất điện giải. Trước khi hoàn nguyên, lọ chứa 5 mg/ml phải lắc nhẹ cho tới khi hết cặn màu vàng ở đáy lọ. Phải pha loãng amphotericin B lipid complex bằng dung dịch tiêm dextrose 5% và nếu có vẫn không được dùng. Phải dùng bộ dây truyền riêng và không có bộ lọc. Phải truyền với tốc độ 2,5 mg/kg/giờ. Trước khi truyền phải lắc lọ truyền cho tới khi thuốc hoà tan hết và cứ 2 giờ lại phải lắc lọ truyền nếu truyền quá 2 giờ.

Amphotericin B dạng liposom (*Ambisome*): Cho 12 ml nước vô khuẩn để tiêm vào lọ bột amphotericin B dạng liposom 50 mg để có nồng độ 4 mg/ml. Không được dùng các dung dịch natri clorid hoặc một chất kim khuân để hoàn nguyên. Dung dịch hoàn nguyên được bơm qua một bộ lọc do nhà sản xuất cung cấp vào dung dịch

tiêm dextrose 5% đê được nồng độ 1 - 2 mg/ml. Các nồng thấp hơn (0,2 - 0,5 mg/ml) có thể thích hợp với trẻ nhỏ. Amphotericin B dạng liposom có thể truyền qua bộ lọc miến là đường kính trung bình của lỗ màng lọc không dưới 1 micromét. Có thể truyền qua dây truyền đang dùng với điều kiện là phải tráng sạch trước bằng dung dịch tiêm dextrose 5%. Phải truyền trong khoảng 2 giờ. Nếu thuốc được dung nạp tốt, thời gian truyền có thể rút xuống khoảng 1 giờ.

Liều lượng:

Phụ thuộc vào các chế phẩm.

Amphotericin B thông thường (*Fungizone*): Liều lượng thay đổi tùy theo từng người bệnh và được điều chỉnh theo mức độ dung nạp thuốc và tình trạng lâm sàng (vị trí, mức độ nhiễm nấm nặng, loại nấm và tình trạng tim mạch, thận của người bệnh). Nhà sản xuất đã khuyến cáo trong bất cứ trường hợp nào tổng liều hàng ngày cũng không được vượt quá 1,5 mg/kg.

Trước khi truyền phải làm một liều test: 1 mg trong 20 ml dung dịch tiêm dextrose 5%, tiêm tĩnh mạch trong 20 - 30 phút và phải giám sát chặt chẽ người bệnh (tần số mạch và thở, nhiệt độ, huyết áp) cách 30 phút một lần trong 2 giờ. Nếu người bệnh có chức năng tim mạch tốt, dung nạp được liều test, nhà sản xuất khuyến cáo bắt đầu điều trị bằng một liều hàng ngày nhỏ (5 - 10 mg). Tùy theo tình trạng tim mạch của người bệnh, liều lượng có thể tăng dần hàng ngày 5 - 10 mg cho tới liều hàng ngày cuối cùng 0,5 - 0,7 mg/kg.

Khi cho cách một ngày, liều khuyến cáo từ 1 - 1,5 mg/kg. Khi chuyển liều hàng ngày truyền tĩnh mạch sang liều pháp cách một ngày/1 lần, liều lượng phải tăng dần cách 2 ngày 1 lần, tăng cho tới khi liều gấp đôi liều hàng ngày trước kia. Nếu nghỉ thuốc trên 1 tuần và bắt đầu điều trị lại, liều khởi đầu thông thường là 0,25 mg/kg/ngày và sau đó liều sẽ tăng dần.

Đối với nhiễm nấm hệ thần kinh trung ương (như viêm màng não do *Candida* spp., *Coccidioides* spp., *Cryptococcus neoformans*) tiêm trong bể lớn, trong não thất hoặc trong ống sống amphotericin thông thường có thể phối hợp với tiêm truyền tĩnh mạch. Để tiêm trong ống sống, amphotericin B được hoàn nguyên với nước vô khuân để tiêm với nồng độ 0,25 mg/ml. Liều khởi đầu thông thường là 0,025 mg (0,1 ml dung dịch hoàn nguyên pha với 10 - 20 ml dịch não tuỷ bằng cách vừa rút nước não tuỷ vừa bơm vào) 2 - 3 tuần một lần. Liều tăng dần cho tới khi đạt được liều tối đa mà không gây khó chịu. Liều này thông thường là 0,5 - 1 mg tuy liều 0,2 - 0,3 mg có thể có hiệu quả đối với một số nhiễm nấm (do *Coccidioides*) nhưng có thể phải dùng tới 1,5 mg. Thường dùng thêm ở người lớn corticosteroid (10 - 15 mg hydrocortison) để giảm nhức đầu.

Dự phòng nhiễm nấm thứ phát ở người nhiễm HIV thuộc mọi lứa tuổi sau khi đã được điều trị nấm đầy đủ (*Coccidioides*, *histoplasma capsulatum*):

Liều 1 mg/kg/tuần; nấm *Cryptococcus* spp.: Ở người lớn và thiếu niên, liều 0,6 - 1 mg/kg, 1 - 3 lần mỗi tuần; trẻ nhỏ và trẻ em: 0,5 - 1 mg/kg, 1 - 3 lần/tuần.

Dự phòng nhiễm nấm ở người bị ung thư hoặc ghép tuỷ có bạch cầu trung tính giảm: 0,1 mg/kg/ngày.

Điều trị bệnh Leishmania nội tạng và Leishmania da - niêm mạc:

Người lớn và trẻ em liều khởi đầu: 0,25 - 0,5 mg/kg/ngày, sau đó tăng dần cho tới 0,5 - 1 mg/kg/ngày, khi đạt được liều 1 mg/kg/ngày, liều thường cho cách một ngày một lần. Thời gian điều trị phụ thuộc vào mức độ nặng và đáp ứng với thuốc, nhưng thường là 3 - 12 tuần với tổng liều 1 - 3 g. Leishmania nội tạng ở trẻ em và người lớn đã từng được điều trị với 0,5 - 1 mg/kg/liều cho cách 1 ngày 1 lần với 14 - 20 liều.

Điều trị viêm màng não do *Naegleria fowleri*: Người lớn và trẻ em 1 mg/kg/ngày. Chưa xác định được thời gian điều trị.

Amphotericin B cholesteryl sulfat complex (*Amphocil*, *Amphotec*): Người lớn và trẻ em (nấm *Aspergillus*): 3 - 4 mg/kg/ngày 1 lần. Nấm *Candida* hoặc *Cryptococcus* lan rộng: 3 - 6 mg/kg/ngày. Bệnh Leishmania nội tạng: 2 mg/kg/ngày 1 lần trong 7 - 10 ngày. Amphotericin B lipid complex (*Abelcet*): Người lớn và trẻ em 5 mg/kg/ngày. Thời gian trung bình điều trị nấm *Aspergillus* là 25 ngày. Người nhiễm HIV bị viêm màng não do *Cryptococcus* 5 mg/kg/ngày 1 lần trong 6 tuần, tiếp theo 12 tuần uống fluconazol. Bệnh Leishmania nội tạng 1 - 3 mg/kg/ngày 1 lần trong 5 ngày.

Amphotericin B dạng liposom (*AmBisome*): Người lớn và trẻ em 1 tháng tuổi (*Aspergillus*, *Candida* hoặc *Cryptococcus*), liều thông thường 5 mg/kg/ngày 1 lần. Thời gian điều trị 15 - 29 ngày, thời gian điều trị trung bình 5 - 7 ngày. Viêm màng não do *Cryptococcus* ở người nhiễm HIV: 6 mg/kg/ngày 1 lần. Điều trị theo kinh nghiệm khi nghi ngờ có nhiễm nấm ở người bệnh có sốt và giảm bạch cầu trung tính: 3 mg/kg/ngày 1 lần. Thời gian điều trị trung bình khoảng 10,8 ngày. Có thể ngừng điều trị nếu sau 2 tuần không phát hiện được tổn thương rõ ràng (lâm sàng, X-quang phổi, CT các cơ quan ổ bụng). Bệnh Leishmania nội tạng ở người lớn và trẻ em 1 tuổi đáp ứng miễn dịch tốt: 3 mg/kg/ngày 1 lần vào các ngày 1 và 5 và các ngày 14 và 21. Một liệu trình thứ hai có thể có ích nếu nhiễm nấm chưa hết sau đợt điều trị duy nhất. Người suy giảm miễn dịch: 4 mg/kg/ngày 1 lần vào các ngày 1 và 5 và các ngày 10, 17, 24, 31 và 38. Tuy vậy, nếu bệnh Leishmania không hoàn toàn dứt điểm hoặc tái phát lại, có thể tham khảo ý kiến chuyên gia để điều trị thêm.

Tương tác thuốc

Thuốc gây độc thận (aminoglycosid, capreomycin, colistin, cisplatin, cyclosporin, methoxyfluran, pentamidin, polymyxin B, vancomycin) phải tránh dùng đồng thời với amphotericin B.

Thuốc làm giảm kali máu (glycosid trợ tim, tubocurarin...) dùng đồng thời với amphotericin B làm tăng độc tim do glycosid trợ tim và làm tăng tác dụng giãn cơ của các thuốc giãn cơ.

Thuốc chống nấm: Flucytosin và amphotericin B có tác dụng hiệp đồng ức chế một số nấm, nhưng có thể làm tăng độc tính của flucytosin do tăng hấp thụ tại chỗ của tế bào và/hoặc làm giảm bài tiết thuốc qua thận. Nếu dùng đồng thời 2 thuốc đó ở người nhiễm HIV, phải đo nồng độ flucytosin huyết thanh và đếm tế bào máu. Ngoài ra, liều khởi đầu flucytosin phải thấp (75 - 100 mg/kg/ngày), và điều chỉnh liều về sau dựa theo nồng độ huyết thanh flucytosin. Imidazol và triazol về lý thuyết có tác dụng đối kháng với amphotericin B khi dùng đồng thời, tuy nhiên chưa rõ *in vivo* có đối kháng không. Phải thận trọng khi dùng đồng thời, nhất là ở người bị suy giảm miễn dịch.

Quinolon: Norfloxacin có thể làm tăng tác dụng chống nấm của amphotericin B. Tuy nhiên cần phải nghiên cứu thêm.

Rifabutin: *In vitro*, rifabutin không có tác dụng chống nấm *Aspergillus* hoặc *Furasium* nhưng khi phối hợp với amphotericin B, tác dụng chống nấm rõ rệt.

Zidovudin: Dùng phối hợp 2 thuốc này trên chó trong 30 ngày thấy tăng độc tính đối với tuỷ và thận. Tuy chưa rõ trên người, khi phối hợp 2 thuốc này phải thận trọng, giám sát chặt chẽ chức năng thận và huyết học.

Thuốc chống ung thư (như mecloretamin) có thể làm tăng độc tính cho thận, co thắt phế quản và hạ huyết áp ở người bệnh dùng đồng thời 2 thuốc đó.

Corticosteroid có thể làm tăng mất kali trong cơ thể do amphotericin B thông thường nên không được phối hợp, trừ khi cần thiết để điều trị các phản ứng phụ của amphotericin B. Nếu phải phối hợp corticosteroid với bất cứ chế phẩm nào của amphotericin B, phải theo dõi sát chức năng tim và điện giải huyết thanh.

Truyền bạch cầu: Phản ứng phổi (khó thở cấp, thở gấp, giảm oxy máu, ho ra máu và thâm nhiễm tổ chức kẽ lan toả) đã được báo cáo khi dùng amphotericin B trong vòng 4 giờ đầu sau khi truyền bạch cầu, đặc biệt ở người nhiễm khuẩn huyết vi khuẩn Gram âm.

Tương ky

Không pha thuốc bột đông khô với dung dịch tiêm dextrose 5% hoặc dung dịch tiêm natri clorid 0,9%. Dung dịch đã hoàn nguyên phải pha loãng với dung dịch tiêm dextrose 5%, không được pha với dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc thêm các thuốc khác, các chất kìm khuẩn.

Độ ổn định và bảo quản

Amphotericin B thông thường: Thuốc bột bảo quản ở 2 - 8 °C. Dung dịch keo đã hoàn nguyên phải tránh ánh sáng và ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc 1 tuần khi để ở 2 - 8 °C. Tuy nhà sản xuất khuyến cáo thuốc đã pha phải tránh ánh sáng khi truyền, tác dụng của thuốc không bị ảnh hưởng khi để ra ánh sáng trong thời gian dưới 8 - 24 giờ.

Amphotericin B cholesteryl sulfat complex, bột đông khô: Phải bảo quản ở 15 - 30 °C. Sau khi hoàn nguyên bằng nước vô khuẩn để tiêm, dung dịch keo phải để ở 2 - 8 °C và dùng trong 24 giờ. Chế phẩm này khi đã hoàn nguyên không được để đông lạnh. Sau khi pha với dung dịch tiêm dextrose 5% phải để ở 2 - 8 °C và phải dùng trong 24 giờ; bất cứ lọ thuốc nào đã dùng một phần đều phải loại bỏ. Amphotericin B lipid complex: Hỗn dịch phải để ở 2 - 8 °C và tránh ánh sáng. Sau khi pha với dung dịch tiêm dextrose 5%, dung dịch ổn định tối 48 giờ ở 2 - 8 °C và thêm 6 giờ ở nhiệt độ phòng. Chế phẩm này không được làm đông lạnh, dung dịch thuốc còn lại phải loại bỏ. Amphotericin B dạng liposom: Bột đông khô phải để ở 2 - 8 °C, sau khi đã hoàn nguyên, dung dịch thuốc có nồng độ 4 mg/ml có thể bảo quản đến 24 giờ ở 2 - 8 °C và không được làm đông lạnh. Phải bắt đầu truyền tĩnh mạch trong vòng 6 giờ sau khi pha vào dung dịch tiêm dextrose 5%. Phải loại bỏ thuốc dùng thừa.

Quá liều và cách xử trí

Quá liều amphotericin B thông thường có thể gây ngừng tim, hô hấp. Một số trẻ em dùng quá liều thường có những tai biến về tim mạch như hạ huyết áp, nhịp tim chậm và ngừng tim. Một trẻ em đã dùng liều 4,6 mg/kg, amphotericin B thông thường truyền tĩnh mạch trong 2 giờ đã bị nôn, co giật và ngừng tim ngay sau khi truyền xong. Phải theo dõi chặt chẽ người bệnh để ngừng thuốc, điều trị hỗ trợ triệu chứng, amphotericin B không thẩm thấu được. Tình trạng bệnh nhân phải được ổn định bao gồm cả điều chỉnh điện giải huyết thanh trước khi cho điều trị lại.

Thông tin quy chế

Amphotericin B 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

Ampholip; Amphot; Amphotret.

AMPICILIN

Tên chung quốc tế: Ampicillin.

Mã ATC: J01CA01, S01AA19.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm beta-lactam, phân nhóm penicilin A.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén, chứa ampicilin trihydrat tương đương 250 mg hoặc 500 mg ampicilin.

Hỗn dịch uống chứa 125 mg, 250 mg ampicilin.

Lọ bột pha tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm truyền với hàm lượng 125 mg, 250 mg, 500 mg, 1 g, 2 g, 10 g ampicilin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tương tự penicilin, ampicilin tác động vào quá trình nhân lên của vi khuẩn, úc chế sự tổng hợp peptidoglycan của thành tế bào vi khuẩn. *Phô kháng khuẩn:*

Ampicilin là một kháng sinh phô rộng có tác dụng trên cả cầu khuẩn Gram dương và Gram âm: *Streptococcus, Pneumococcus* và *Staphylococcus* không sinh penicilinase. Tuy nhiên, hiệu quả trên *Streptococcus beta* tan huyết và *Pneumococcus* thấp hơn benzyl penicilin.

Ampicilin cũng tác dụng trên *Meningococcus* và *Gonococcus*. Ampicilin có tác dụng tốt trên một số vi khuẩn Gram âm đường ruột như *E. coli, Proteus mirabilis, Shigella, Salmonella, H. influenzae*. Với phô kháng khuẩn và đặc tính được động học, ampicilin thường được chọn là thuốc điều trị viêm nhiễm đường tiết niệu, viêm túi mật và viêm đường mật, viêm nội tâm mạc, viêm dạ dày ruột, lậu, viêm màng não.

Ampicilin không tác dụng trên một số chủng vi khuẩn Gram âm như: *Pseudomonas, Klebsiella, Proteus*. Ampicilin cũng không tác dụng trên những vi khuẩn ký khí (*Bacteroides*) gây áp xe và các vết thương nhiễm khuẩn trong khoang bụng. Trong các nhiễm khuẩn nặng xuất phát từ ruột hoặc âm đạo, ampicilin được thay thế bằng phối hợp clindamycin + aminoglycosid hoặc metronidazol + aminoglycosid hoặc metronidazol + cephalosporin.

Sau đây là độ nhạy cảm của một vài loại vi khuẩn đối với ampicilin (theo Viện Y học lâm sàng các bệnh nhiệt đới, 2000 - 2003).

Vi khuẩn	Số mẫu	Mức độ kháng (%)		
		Nhạy (S)	Trung gian (I)	Kháng (R)
<i>Salmonella typhi</i>	378	10,6	0,0	89,4
<i>Shigella flexneri</i>	120	41,6	0,8	57,7
<i>Shigella sonnei</i>	38	60,6	2,6	36
<i>Escherichia coli</i>	443	11,8	2,2	86,0
<i>Hemophilus influenzae</i>	100	45,0	6,0	49,0
<i>Moraxella catarrhalis</i>	55	81,8	9,1	9,1
<i>Streptococcus suis</i>	130	100,0	0,0	0,0
<i>Loài Pseudomonas</i>	42	23,3	0,0	76,2

Dược động học

Sau khi tiêm bắp 1 liều 500 mg ampicilin, sau 1 giờ đạt được nồng độ đỉnh trong huyết thanh là 8 - 10 mg/lít, với nửa đời thải trừ là 80 phút. Uống liều 0,5 g, sau 2 giờ sẽ có nồng độ đỉnh trong huyết thanh khoảng 3 mg/lít. Sinh khả dụng đường uống là 30 - 55%, bị giảm bởi thức ăn. Ở người tình nguyện, bình thường sau khi tiêm truyền tĩnh mạch ampicilin với liều 2,5 g/1,73 m² da cơ thể thì nồng độ trung bình thuốc trong huyết tương là 197 mg/lít, nửa đời là 1,68 giờ và độ thanh thải của thuốc là 210 ml/phút. Thuốc xuất hiện với nồng độ điều trị trong dịch phúc mạc, dịch màng phổi và dịch khớp. Ở trẻ sơ sinh 2 - 7 ngày, nửa đời là 4 giờ; 8 - 14 ngày, nửa đời là 2,8 giờ; 15 - 30 ngày, nửa đời là 1,7 giờ. Ở người suy thận nặng, nửa đời là 7 - 20 giờ.

Ở người mang thai, nồng độ thuốc trong huyết thanh chỉ bằng 50% so với phụ nữ không mang thai, do ở người mang thai, ampicilin có thể tích phân bố lớn hơn nhiều và ampicilin khuếch tán qua nhau thai vào tuần hoàn của thai nhi và vào nước ối.

Ampicilin không qua được hàng rào máu - não. Trong viêm màng não mủ, do hàng rào máu - não bị viêm và thay đổi độ thẩm, nên thông thường ampicilin thâm nhập vào hệ thần kinh trung ương dù đã có tác dụng và trung bình nồng độ thuốc trong dịch não tủy đạt tới 10 - 35% nồng độ thuốc trong huyết thanh. Thuốc qua được hàng rào nhau thai. Ampicilin thải trừ nhanh xấp xỉ như benzyl penicilin, chủ yếu qua óng thận (80%) và óng mật. Sau khi tiêm tĩnh mạch cả liều 2 g, nồng độ thuốc trong huyết thanh đạt xấp xỉ 1 mg/lít sau 6 giờ. Thường cách nhau 6 - 8 giờ, cho thêm liều mới để duy trì nồng độ.

Các bệnh nhiễm khuẩn nặng và viêm màng não mủ, đòi hỏi phải tiêm tĩnh mạch ampicilin và điều trị trong 7 - 10 ngày. Đối với bệnh lậu, có thể uống 1 liều duy nhất ampicilin cùng với probenecid, thuốc này giảm đào thải ampicilin qua óng thận.

Khoảng 20% ampicilin liên kết với protein huyết tương.

Ampicilin bài tiết một lượng nhỏ qua sữa. Ampicilin bị loại 40% khi thẩm phân máu.

Chỉ định

Viêm đường hô hấp trên do *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. Ampicilin điều trị có hiệu quả các bệnh viêm xoang, viêm tai giữa, viêm phế quản mạn tính bột phát và viêm nắp thanh quản do các chủng vi khuẩn nhạy cảm gây ra. Điều trị lậu do *Gonococcus* chưa kháng các penicilin, thường dùng ampicilin hoặc ampicilin + probenecid (lợi dụng tương tác làm giảm đào thải các penicilin).

Viêm màng não do *Meningococcus*, *Pneumococcus* và *Haemophilus influenzae*, phác đồ điều trị hiện nay được khuyến cáo là kết hợp ampicilin hoặc benzylpenicilin với cloramphenicol, tiêm tĩnh mạch, (tiêm các penicilin trước): Cứ 6 giờ, tiêm ampicilin 1 - 2 g và cloramphenicol 12,5 mg/kg, (với trẻ sơ sinh, thay cloramphenicol bằng gentamycin). Hiện nay, các cephalosporin mới như cefuroxim và cefotaxim được khuyên cáo dùng điều trị viêm màng não do *Staphylococcus aureus* nhạy cảm với methicilin, còn vancomyxin dùng cho viêm màng não do *S. aureus* kháng methicilin.

Các chủng *Shigella* ở nhiều nước thường kháng các loại kháng sinh trong đó có ampicilin. Trong những trường hợp này có thể thay ampicilin bằng cotrimoxazol hoặc ciprofloxacin.

Điều trị thương hàn: Ampicilin thường kém hiệu quả hơn so với phô kháng khuẩn trên *in vitro*. Trong loại nhiễm khuẩn này các quinolon và cephalosporin thế hệ 3 thường có hiệu quả và an toàn hơn so với ampicilin. Hiện nay tình trạng *Salmonella typhi* kháng ampicilin, cloramphenicol và cotrimoxazol xảy ra nhiều hơn cho nên các cephalosporin và các quinolon thường là thuốc được lựa chọn để điều trị sốt thương hàn. Không nên điều trị viêm ruột non cấp thông thường do *Salmonella*.

Điều trị bệnh nhiễm *Listeria*: Vì khuẩn *Listeria monocytogenes* rất nhạy cảm với ampicilin, nên ampicilin được dùng để điều trị bệnh nhiễm *Listeria*.

Do có hiệu quả tốt trên một số vi khuẩn khác, bao gồm cả liên cầu nén ampicilin dùng rất tốt trong điều trị nhiễm khuẩn huyết ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, thường được kết hợp với aminoglycosid.

Chống chỉ định

Người bệnh mẫn cảm với penicilin.

Thận trọng

Đi ứng chéo với penicilin hoặc cephalosporin. Không được dùng hoặc tuyệt đối thận trọng dùng ampicilin cho người đã bị mẫn cảm với cephalosporin.

Thời gian điều trị dài (hơn 2 - 3 tuần) cần kiểm tra chức năng gan, thận và máu. Tránh dùng với người nhiễm virus Epstein-Barr và HIV do có thể gây xuất hiện ban đỏ.

Thời kỳ mang thai

Không có những phản ứng có hại đối với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Ampicilin vào sữa nhưng không gây những phản ứng có hại cho trẻ bú mẹ nếu sử dụng với liều điều trị bình thường.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Ỉa chảy.

Da: Mẩn đỏ (ngoại ban).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Thiếu máu, giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu ura eosin, giảm bạch cầu và mất bạch cầu hạt.

Đường tiêu hóa: Viêm lưỡi, viêm miệng, buồn nôn, nôn, viêm đại tràng, viêm đại tràng giả mạc, ỉa chảy.

Da: Mày đay.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, viêm da tróc vảy và ban đỏ đa dạng. Phản ứng dị ứng ở da kiểu "ban muộn" thường gặp trong khi điều trị bằng ampicilin hơn là khi điều trị bằng các penicilin khác (2 - 3%). Nếu người bị bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn được điều trị bằng ampicilin thì 7 - 12 ngày sau khi bắt đầu điều trị, hầu như 100% người bệnh thường bị phát ban đỏ rất mạnh. Các phản ứng này cũng gặp ở các người bệnh bị bệnh tăng bạch cầu đơn nhân do *Cytomegalovirus* và bệnh bạch cầu lympho bào. Các người bệnh tăng bạch cầu đơn nhân đã có phản ứng lại dung nạp tốt các penicilin khác (trừ các ester của ampicilin như pivampicilin, bacampicilin).

Viêm thận kẽ, tăng AST.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu thời gian điều trị lâu dài, phải định kỳ kiểm tra gan, thận.

Phải điều tra kỹ lưỡng xem trước đây người bệnh có dị ứng với penicilin, cephalosporin và các tác nhân dị ứng khác không. Nếu phản ứng dị ứng xảy ra như: Mày đay, sốc phản vệ, hội chứng Stevens Johnson thì phải ngừng ngay liệu pháp ampicilin và chỉ định điều trị lập tức bằng epinephrin (adrenalin) và không bao giờ được điều trị lại bằng penicilin và cephalosporin nữa.

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng ampicilin phụ thuộc vào loại bệnh, mức độ nặng nhẹ, tuổi và chức năng thận của người bệnh. Liều được giảm ở người suy thận nặng.

Ampicilin thường được uống dưới dạng trihydrat và tiêm dưới dạng muối natri. Thức ăn ảnh hưởng đến hiệu quả của ampicilin. Tránh uống thuốc vào bữa ăn.

Người lớn: Liều uống thường 0,25 g - 1 g ampicilin/lần, cứ 6 giờ một lần, phải uống trước bữa ăn 30 phút hoặc sau bữa ăn 2 giờ. Với bệnh nặng, có thể uống 6 - 12 g/ngày.

Để điều trị lậu không biến chứng do những chủng nhạy cảm với ampicilin, thường dùng liều 2,0 - 3,5 g, kết hợp với 1 g probenecid, uống 1 liều duy nhất. Với phụ nữ có thể dùng nhắc lại 1 lần nếu cần.

Đường tiêm: Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch gián đoạn thật chậm từ 3 - 6 phút, 0,5 - 2 g/lần, cứ 4 - 6 giờ/lần, hoặc truyền tĩnh mạch.

Điều trị nhiễm khuẩn huyết hoặc viêm màng não nhiễm khuẩn: 8 - 14 g hoặc 150 - 200 mg/kg, tiêm làm nhiều lần cách nhau 3 - 4 giờ/lần.

Đối với điều trị khởi đầu trong nhiễm khuẩn huyết hoặc viêm màng não nhiễm khuẩn phải tiêm tĩnh mạch ít nhất 3 ngày và sau đó có thể tiêm bắp.

Trẻ em:

Nhiễm khuẩn đường hô hấp hoặc ngoài da: trẻ cân nặng dưới hoặc bằng 40 kg: 25 - 50 mg/kg/ngày chia đều nhau, cách 6 giờ/lần.

Viêm đường tiết niệu: 50 - 100 mg/kg/ngày, cách 6 giờ/lần.

Nhiễm khuẩn huyết hoặc viêm màng não nhiễm khuẩn: 100 - 200 mg/kg/ngày chia thành nhiều liều nhỏ cách 3 - 4 giờ/lần, bắt đầu bằng tiêm tĩnh mạch trong 3 ngày và tiếp tục bằng tiêm bắp.

Trẻ sơ sinh nhỏ hơn hay bằng 1 tuần tuổi: 25 mg/kg tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch cách 12 giờ/lần (đối với trẻ cân nặng dưới hay bằng 2 kg thể trọng) hoặc 8 giờ/lần (đối với trẻ trên 2 kg thể trọng).

Trẻ sơ sinh trên 1 tuần tuổi: 25 mg/kg tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, cách 8 giờ/lần (đối với trẻ cân nặng dưới hay bằng 2 kg thể trọng) hoặc 6 giờ/lần (đối với trẻ trên 2 kg thể trọng) để điều trị nhiễm khuẩn ngoài viêm màng não.

Đối với viêm màng não ở trẻ dưới 2 tháng tuổi, liều tĩnh mạch: 100 - 300 mg/kg/ngày chia làm nhiều lần phối hợp với gentamicin tiêm bắp.

Thời gian điều trị: Phụ thuộc vào loại và mức độ nặng của nhiễm khuẩn. Đối với đa số nhiễm khuẩn, trừ lậu, tiếp tục điều trị ít nhất 48 - 72 giờ sau khi người bệnh hết triệu chứng.

Người suy thận: Độ thanh thải creatinin 30 ml/phút hoặc cao hơn: không cần thay đổi liều thông thường ở người lớn. Độ thanh thải creatinin 10 ml/phút hoặc dưới: cho liều thông thường cách 8 giờ/lần. Người bệnh chạy thận nhân tạo phải dùng thêm 1 liều ampicilin sau mỗi thời gian thẩm tính.

Tương tác thuốc

Thức ăn làm giảm tốc độ và mức độ hấp thu ampicilin. Các penicilin đều tương tác với methotrexat và probenecid. Ampicilin tương tác với allopurinol. Ở những người bệnh dùng ampicilin hoặc amoxicilin cùng với allopurinol, khả năng mẩn đỏ da tăng cao.

Các kháng sinh kìm khuẩn như cloramphenicol, các tetracyclin, erythromycin làm giảm khả năng diệt khuẩn của ampicilin và amoxicilin.

Ampicilin có thể làm sai lệch kết quả test glucose niệu sử dụng đồng sulphat (như thuốc thử Benedict, Clinitest)

Độ ổn định và bảo quản

Độ ổn định của dung dịch ampicilin phụ thuộc vào nhiều yếu tố như: Nồng độ, pH, nhiệt độ và dung môi. Ampicilin kém bền trong dung dịch glucose, fructose, đường nghịch đảo, dextran, lactat. Dung dịch tiêm ampicilin phải tiêm ngay lập tức sau khi pha, và không được để đóng băng; không được trộn chung cùng bơm tiêm với aminosid.

Tương kỵ

Ampicilin natri tương kỵ với aminosid, các tetracylin, các loại kháng sinh khác bao gồm amphotericin, clindamycin phosphat, erythromycin lactobionat, lincomycin hydrochlorid, metronidazol và polymyxin B sulfat.

Ampicilin tương kỵ hoặc bị mất hoạt tính do các thuốc sau: Acetylcystein, clorpromazin hydrochlorid, dopamin hydrochlorid, heparin calci hoặc natri, hydralazin hydrochlorid, hydrocortison succinat, metoclopramid, proclorperazin edisylat, procloperazin mesylat và natri bicarbonat.

Quá liều và xử trí

Chưa có thông báo nào về quá liều. Nếu xảy ra, phải ngừng dùng thuốc và dùng các biện pháp hỗ trợ điều trị triệu chứng.

Thông tin qui chế

Ampicilin natri 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

Ampica; Franpicin 500; Midampi; Rainbrucin; Servicillin; Standacillin; Zentopicil CPC1.

AMPICILIN VÀ SULBACTAM

Tên chung quốc tế: Ampicillin and sulbactam.

Mã ATC: J01CR01.

Loại thuốc: Kháng khuẩn (toàn thân).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 375 mg.

Bột pha hỗn dịch để uống (dạng sultamicilin) 250 mg/ml.

Bột pha tiêm (tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch) 1,5 g hoặc 3 g.

Mỗi dạng thuốc đều chứa ampicilin và sulbactam. Trong dạng uống, ampicilin và sulbactam liên kết với nhau bằng cầu nối methylen, tạo ra sultamicilin. Sultamicilin là một ester oxymethylpenicilinat sulfon của ampicilin. Mỗi viên có chứa dạng muối tosylat tương đương với 375 mg sultamicilin (147 mg sulbactam và 220 mg ampicilin). Dạng tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chứa sulbactam và ampicilin tương ứng là 500 mg và 1 000 mg (cho óng tiêm 1,5 g) hoặc 1 g và 2 g (cho óng tiêm 3 g).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Natri ampicilin và natri sulbactam (ampicilin/sulbactam) là một thuốc phối hợp cố định (tỷ lệ 2 : 1).

Ampicilin là kháng sinh bán tổng hợp có phổ tác dụng rộng với hoạt tính kháng khuẩn tác dụng trên nhiều vi khuẩn Gram dương và Gram âm do khả năng ức chế sinh tổng hợp peptidoglycan của thành tế bào vi khuẩn. Tuy vậy, ampicilin bị beta-lactamase phá vỡ vòng beta-lactam, nên bình thường phổ tác dụng không bao gồm các vi khuẩn tạo ra enzym này.

Sulbactam là một acid sulfon penicilamic, chất ức chế không thuận nghịch beta-lactamase. Sulbactam chỉ có hoạt tính kháng khuẩn yếu khi sử dụng đơn độc. Sulbactam có hoạt tính ức chế tốt cả 2 loại beta-lactamase qua trung gian plasmid và nhiễm sắc thể.

Do sulbactam có ái lực cao và gắn với một số beta-lactamase là những enzym làm bất hoạt ampicilin bằng cách thủy phân vòng beta-lactam, nên phối hợp sulbactam với ampicilin tạo ra một tác dụng hiệp đồng diệt khuẩn, giúp mở rộng phổ kháng khuẩn của ampicilin đối với nhiều loại vi khuẩn sinh beta-lactamase đã kháng lại ampicilin dùng đơn độc.

Phổ tác dụng:

Vi khuẩn Gram dương: *Staphylococcus aureus* (cả loại sinh beta-lactamase và không sinh beta-lactamase), *Staphylococcus epidermidis* (cả loại sinh beta-lactamase và không sinh beta-lactamase), *Streptococcus faecalis* (*Enterococcus*), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*.

Vi khuẩn Gram âm: *Haemophilus influenzae* (cả loại sinh beta-lactamase và không sinh beta-lactamase), *Moraxella catarrhalis* (cả loại sinh beta-lactamase và không sinh beta-lactamase), *Klebsiella sp* (tất cả các loài này đều sinh beta-lactamase), *Proteus mirabilis* (cả loại sinh beta-lactamase và không sinh beta-lactamase), *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri* và *Neisseria gonorrhoeae* (cả loại sinh beta-lactamase và không sinh beta-lactamase), *Enterobacteriaceae* (ví dụ một số chủng *E.coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella*).

Vi khuẩn kỵ khí: Các loài *Clostridium*, các loài *Peptococcus*, các loài *Bacteroides* bao gồm cả *Bacteroides fragilis*, *Bifido bacterium*, *Peptococcus*, *Fusobacterium*, *Prevotella*...

Vì khuẩn kháng thuốc: Tụ cầu kháng methicillin, oxacilin hoặc nafcilin phải coi là cũng kháng lại cả ampicilin/sulbactam.

Trục khuẩn ura khí Gram âm sinh beta-lactamase typ I (thí dụ *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter...*) thường kháng lại ampicilin/sulbactam, vì sulbactam không ức chế phần lớn beta-lactamase typ I.

Một số chủng *Klebsiella*, *E. coli*, và *Acinetobacter* và một số hiếm chủng *Neisseria gonorrhoeae* kháng lại thuốc. *Enterococcus faecium* thường kháng ampicilin/sulbactam.

Dược động học

Dược động học của cả hai thành phần trong công thức đều tương tự nhau và không thay đổi khi dùng kết hợp. Natri sulbactam không hấp thu hoàn toàn qua đường tiêu hóa nên được dùng bằng đường tiêm truyền. Dạng uống là sultamicilin, một ester của ampicilin.

Nồng độ đỉnh của ampicilin và sulbactam đạt được ngay khoảng 15 phút sau khi truyền tĩnh mạch ampicilin/sulbactam. Ở người lớn có chức năng thận bình thường, nồng độ đỉnh của ampicilin đạt được dao động trong khoảng 40 - 71 microgam/ml sau khi tiêm 1 g ampicilin và 0,5 g sulbactam hoặc 109 - 150 microgam/ml sau khi tiêm 1 liều 3 g (2 g ampicilin và 1 g sulbactam); nồng độ đỉnh sulbactam trong huyết thanh sau các liều đó tương ứng là 21 - 40 hoặc 48 - 88 microgam/ml. Nửa đời thải trừ trung bình trong huyết tương của cả hai thuốc xấp xỉ 1 giờ, ở người tình nguyện khỏe mạnh.

Sau khi uống, sultamicilin bị thủy phân trong khi hấp thu để cho ampicilin và sulbactam với tỷ lệ 1:1 trong tuần hoàn chung. Sinh khả dụng của dạng uống là 80%. Thức ăn không ảnh hưởng đến khả dụng sinh học toàn thân của thuốc.

Sau khi tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch, cả hai thuốc được phân bố tốt đến các mô và dịch của cơ thể. Nồng độ hai thuốc ở tất cả các mô và dịch cơ thể đạt khoảng 53 - 100% nồng độ trong huyết tương. Ở người trưởng thành có chức năng thận bình thường, thể tích phân bố (V_d) của ampicilin khoảng 0,28 - 0,33 lít/kg và của sulbactam là 0,24 - 0,4 lít/kg. Sau khi tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch cả ampicilin và sulbactam phân bố vào dịch não tuy với nồng độ thấp, trừ khi màng não bị viêm. Cả hai thuốc đều qua được nhau thai với nồng độ tương tự nồng độ trong huyết tương. Chúng cũng phân bố vào sữa với nồng độ thấp. Ampicilin liên kết với protein huyết tương khoảng 15 - 28%, còn sulbactam khoảng 38%.

Ampicilin và sulbactam qua được hàng rào nhau thai và nồng độ của chúng trong máu cuống rốn nhau thai tương tự như trong huyết thanh. Phụ nữ cho con bú khi truyền tĩnh mạch 500 mg hoặc 1 g sulbactam mỗi 6 giờ thì nồng độ thuốc trong sữa là 0,52 microgam/ml. Với những người có chức năng thận bình thường, khoảng 75 - 85% cả hai thuốc thải trừ qua thận dưới dạng nguyên vẹn trong vòng 8 giờ đầu sau khi tiêm thuốc và khoảng 50 - 75% sau khi uống thuốc. Nồng độ của ampicilin và sulbactam trong huyết tương cao hơn và kéo dài hơn khi dùng cùng với probenecid uống. Ở người suy thận, nồng độ trong huyết tương của cả 2 thuốc cao hơn và nửa đời kéo dài hơn.

Ở người lớn khỏe mạnh với chức năng thận bình thường, độ thanh thải của ampicilin là 203 - 319 ml/phút và của sulbactam là 169 - 204 ml/phút.

Ampicilin và sulbactam đều bị loại ra một phần khi thẩm phân máu. Người lớn, chức năng thận bình thường, nửa đời phân bố ampicilin và sulbactam khoảng 15 phút, nửa đời thải trừ khoảng 1 - 1,4 giờ. Trẻ em dưới 12 tuổi, nửa đời thải trừ của sulbactam khoảng 0,92 - 1,9 giờ.

Ở người cao tuổi (65 - 85 tuổi) với chức năng thận bình thường, nửa đời thải trừ trung bình của ampicilin là 1,4 giờ và của sulbactam là 1,6 giờ.

Ở trẻ sơ sinh, nửa đời của ampicilin/sulbactam thay đổi ngược với tuổi, khi chức năng ống thận trưởng thành, thuốc thải trừ nhanh hơn.

Chỉ định

Ampicilin/sulbactam phải dành để điều trị các nhiễm khuẩn do, hoặc nghi do các vi khuẩn sinh beta-lactamase gây ra, khi mà một aminopenicilin dùng đơn độc không có tác dụng.

Thuốc được chỉ định để điều trị nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và dưới, bao gồm viêm xoang, viêm tai giữa và viêm nắp thanh quản, viêm phổi vi khuẩn; nhiễm khuẩn đường tiết niệu và viêm thận - bể thận; nhiễm khuẩn trong ổ bụng hoặc bệnh phụ khoa nghi do vi khuẩn ký khí; viêm màng não; nhiễm khuẩn da, cơ, xương, khớp; và lâu không biến chứng.

Chống chỉ định

Chống chỉ định dùng cho người quá mẫn với bất kỳ penicilin nào và với sulbactam. Cần thận trọng về khả năng dị ứng chéo với các kháng sinh beta-lactam khác (ví dụ cephalosporin).

Thận trọng

Ampicilin/sulbactam cũng như penicilin có thể gây ra sốc quá mẫn của thuốc nên các thận trọng thông thường với liệu pháp penicilin cần được thực hiện. Trước khi khởi đầu điều trị nên thận trọng tìm hiểu tiền sử dị ứng với penicilin, cephalosporin và các thuốc khác. Do các kháng sinh, kể cả ampicilin/sulbactam, có khả năng gây viêm đại tràng màng giáp, nên cần phải chẩn đoán phân biệt khi người bệnh bị ỉa chảy trong quá trình điều trị. Do người bệnh tăng bạch cầu đơn nhân có tỷ lệ cao phát ban đỏ da trong quá trình điều trị bằng aminopenicilin, cần tránh sử dụng ampicilin/sulbactam cho những người bệnh này.

Cũng như các kháng sinh khác, sử dụng ampicilin/sulbactam có thể gây ra hiện tượng một số vi khuẩn không nhạy cảm với thuốc, đặc biệt *Pseudomonas* và *Candida*, nên cần theo dõi thận trọng người bệnh. Nếu thấy biểu hiện bội nhiễm, cần ngừng thuốc và sử dụng các biện pháp điều trị thích hợp.

Cần giảm liều ở bệnh nhân bị suy thận. Tránh dùng thuốc trên người nhiễm virus Epstein-Barr và HIV.

Thời kỳ mang thai

Tính an toàn của ampicilin/sulbactam trong thời kỳ thai nghén còn chưa được xác lập đầy đủ. Nghiên cứu trên quá trình sinh sản ở chuột nhắt, chuột cống và thỏ sử dụng liều cao gấp 10 lần liều sử dụng trên người, không thấy một bằng chứng nào về sự thụ tinh bất thường cũng như độc tính trên bào thai. Dùng ampicilin/sulbactam ở phụ nữ có thai có thể làm giảm tạm thời trong huyết tương các chất estradiol và estron kết hợp, glucuronid estriol, estriol kết hợp.

Thời kỳ cho con bú

Một lượng nhỏ ampicilin và sulbactam được bài tiết qua sữa, do đó cần thận trọng khi sử dụng thuốc cho người cho con bú. Có 3 vấn đề tiềm tàng đối với trẻ bú mẹ: Biến đổi vi khuẩn chí ở ruột; tác dụng trực tiếp (thí dụ dị ứng...) cần trở phân tích kết quả nuôi cây khi trẻ sót cần làm xét nghiệm.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ampicilin/sulbactam nhìn chung được dung nạp tốt. Các phản ứng có hại sau đây đã được thông báo:

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Ỉa chảy (3%).

Da: Phát ban (2%).

Khoảng 1% tăng urê, creatinin huyết thanh; khoảng 11% tăng transaminase, creatinin kinase.

Tại chỗ: Đau tại vị trí tiêm: 16 % (tiêm bắp) và 3% (tiêm tĩnh mạch).

Tim mạch: Viêm tĩnh mạch huyết khối (3%).

Tiết niệu: Đái khó, đái máu (1%).

Ít gặp, 1/1 000 <ADR <1/100

Toàn thân: Mẩn ngứa, buồn nôn, nôn, nhiễm *Candida*, mệt mỏi, đau đầu, đau ngực, phù.

Tiêu hóa: Viêm dạ dày, viêm đại tràng màng giáp.

Quá mẫn: Mày đay, hồng ban đa dạng, sốc phản vệ.

Huyết học: Giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, giảm hemoglobin, hematocrit.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

ADR phổ biến nhất được thông báo là những phản ứng quá mẫn bao gồm ỉa chảy, ngứa, phát ban... Phải ngừng thuốc và có thể điều trị các phản ứng này bằng thuốc kháng histamin và nếu cần, corticosteroid tác dụng toàn thân.

Phản ứng nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong (sốc phản vệ) có thể xảy ra và cần phải điều trị cấp cứu bằng adrenalin, oxygen, tiêm tĩnh mạch corticosteroid, truyền dịch tĩnh mạch và dùng thuốc tăng huyết áp nếu cần, giữ thông đường hô hấp kể cả việc đặt nội khí quản.

Viêm đại tràng màng giáp nhẹ thường khôi phục khi ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Uống: Viên nén và bột để pha hỗn dịch

Người lớn và trẻ em trên 30 kg: Uống 375 - 750 mg/lần, hai lần/ngày.

Trẻ em dưới 30 kg: Uống 25 - 50 mg/kg/ngày, chia làm hai lần.

Trị lậu không biến chứng: Uống liều duy nhất 2,25 g (6 viên 375 mg) cùng với 1 g probenecid.

Tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch: Liều dùng có thể được tiêm tĩnh mạch chậm trong ít nhất 10 - 15 phút hoặc có thể được pha loãng với 50 - 100 ml dịch pha loãng tương hợp để truyền tĩnh mạch trong vòng 15 - 30 phút.

Thuốc có thể được tiêm bắp sâu sau khi hòa tan với 3,2 ml (đối với lọ 1,5 g) hoặc 6,4 ml (đối với lọ 3 g) nước cất để tiêm hoặc dung dịch lidocain hydrochlorid 0,5% hay 2%.

Liều cho người lớn là 1,5 g (1 g ampicilin và 0,5 g sulbactam dưới dạng muối natri) đến 3 g (2 g ampicilin và 1 g sulbactam dưới dạng muối natri) cứ 6 giờ một lần.

Tổng liều của sulbactam không vượt quá 4 g/ngày.

Liều sử dụng tùy thuộc vào mức độ nhiễm khuẩn như sau:

Mức độ nhiễm khuẩn	Liều ampicilin/sulbactam hàng ngày
Nhẹ	1,5 - 3 g (1 + 0,5 tối 2 + 1)
Vừa	cho tới 6 g (4 + 2)
Nặng	cho tới 12 g (8 + 4)

Trị lậu không biến chứng: Tiêm bắp 1 liều duy nhất 1,5 g hoặc 3 g hoặc phối hợp với uống 1 g probenecid.

Liều tiêm cho trẻ em:

Mặc dù độ an toàn và tính hiệu quả của ampicilin/sulbactam ở trẻ em dưới 12 tuổi chưa được xác lập, có thể tiêm 100 mg ampicilin + 50 mg sulbactam/ngày cho trẻ, chia thành các liều nhỏ, tiêm cách nhau 6 - 8 giờ. Trẻ sơ sinh 7 ngày tuổi trở xuống có thể sử dụng liều hàng ngày tương tự, nhưng chia thành liều nhỏ, tiêm cách nhau 12 giờ. Theo đề nghị của Hội nhi khoa Viện hàn lâm Mỹ, liều dùng cho trẻ 1 tháng tuổi hoặc lớn hơn là 100 - 150mg/kg/ngày chia đều làm 4 phần cho trẻ nhiễm khuẩn nhẹ và vừa; dùng liều ampicilin/sulbactam là 200 - 300 mg/kg/ngày chia đều làm 4 phần điều trị nhiễm khuẩn nặng.

Ở cả người lớn và trẻ em, điều trị uống hoặc tiêm thường tiếp tục cho tới khi hết sốt 48 giờ. Thời gian điều trị thường từ 5 - 14 ngày, nhưng có thể kéo dài nếu cần.

Liều dùng ở người bệnh suy thận: Liều dùng và khoảng cách liều cần được điều chỉnh theo mức độ suy thận, độ trầm trọng của nhiễm khuẩn và chủng gây bệnh. Liều khuyến cáo ở người bệnh suy thận và khoảng cách liều dựa trên độ thanh thải creatinin, có thể tính từ creatinin huyết thanh theo công thức sau:

Với nam giới:

$$Cl_{cr} (\text{ml/phút}) = \frac{\text{Thể trọng (kg)} \times (140 - \text{số tuổi})}{72 \times \text{creatinin huyết thanh (mg/dl)}}$$

Với nữ giới: 0,85 × giá trị trên.

Liều khuyên dùng ampicilin/sulbactam đối với người bệnh suy thận		
Độ thanh thải creatinin (ml/phút/1,73 m ²)	Nửa đời ampicilin/ sulbactam (giờ)	Liều ampicilin/sulbactam
≥ 30	1	1,5 - 3,0 g trong 6 - 8 giờ
15 - 29	5	1,5 - 3,0 g trong 12 giờ
5 - 14	9	1,5 - 3,0 g trong 24 giờ

Tương tác thuốc

Probenecid uống ức chế cạnh tranh sự thải trừ của cả ampicilin và sulbactam qua ống thận, do đó kéo dài và làm tăng nồng độ của cả hai thuốc trong huyết thanh.

Sự gia tăng tần suất phát ban trên người bệnh có acid uric máu cao đang được điều trị đồng thời bằng allopurinol và ampicilin đã được thông báo.

Ampicilin được thông báo là có ảnh hưởng đến xét nghiệm tim glucose trong nước tiểu bằng phương pháp đồng sulfat (Clinitest), nhưng không ảnh hưởng đến xét nghiệm bằng phương pháp glucose oxydase (Clinistix).

Trên bệnh nhân tăng acid uric máu đang được điều trị bằng allopurinol, ampicilin làm tăng nguy cơ phát ban.

Ampicilin và sulbactam có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của methotrexat và làm giảm nồng độ/tác dụng của atenolol, vắc xin thường hàn.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản lọ nguyên vẹn chứa bột thuốc để pha tiêm, màu trắng hoặc trắng ngà ở 30 °C hoặc thấp hơn. Dung dịch để tiêm bắp nên được sử dụng trong vòng 1 giờ sau khi pha. Thời gian sử dụng các dung dịch đã pha loãng khác nhau để truyền tĩnh mạch như sau:

Dung môi pha loãng	Nồng độ ampicilin + sulbactam (mg/ml)	Thời gian dùng (giờ)	
Nước để pha thuốc tiêm	45	25 °C	4 °C
	45	8	48
	30		72
Natri clorid đẳng trương	45	8	48
	45		72
	30		
Dịch truyền Ringer lactat	45	8	24
	45		
Dextrose 5% trong nước	15 - 30	2	
	3	4	
	30		4
Dextrose 5% trong NaCl 0,45%	3	4	
	15		4

Phải bảo quản hỗn dịch để uống sau khi pha ở 2 - 8 °C và loại bỏ sau 14 ngày.

Tương kỵ

Sulbactam natri tương hợp với tất cả các dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch, nhưng ampicilin thì kém bền vững hơn trong các dung dịch chứa dextrose hoặc các carbohydrate khác. Không nên pha trộn dung dịch có ampicilin với các chế phẩm của máu hoặc dịch đậm thùy phân. Ampicilin tương kỵ với các aminoglycosid, nên không được trộn chung trong cùng một bơm tiêm hoặc bình chứa.

Quá liều và xử trí

Các phản ứng thận kinh, kể cả co giật có thể xuất hiện khi nồng độ beta-lactam cao trong dịch não tủy. Ampicilin và sulbactam có thể được loại bỏ ra khỏi tuần hoàn chung bằng thẩm phân máu, quá trình này có thể làm tăng sự thải trừ của thuốc trong trường hợp quá liều ở những người bệnh suy thận.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Aupisin; Auropennz; Bipisyn; Midactam; Pentacillin; Senitram; Shinbac; Sulacilin; Sulamcin; Sulbaci; Sultacil; Sultampi; Sultasin; Ukcin; Unasyn; Visulin.

ANASTROZOL

Tên chung quốc tế: Anastrozole.

Mã ATC: L02BG03.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, thuốc ức chế aromatase.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 1 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Anastrozol là dẫn chất benzyltriazol, không phải steroid, có tác dụng ức chế mạnh và chọn lọc enzym aromatase (estrogen synthetase) là enzym chuyển các androgen (chủ yếu là androstanedion và testosterone) của tuyến thượng thận thành estron và estradiol ở mô ngoại vi (mô mỡ, cơ, gan). Anastrozol gắn vào hem của cytochrom P₄₅₀ của enzym, ức chế sự tổng hợp estrogen ở mọi mô nên làm giảm nồng độ huyết thanh của các estrogen (estrone, estradiol và estrone sulphate). Anastrozol và aminoglutethimid có tác dụng dược lý giống nhau nhưng anastrozol có tác dụng mạnh hơn và chọn lọc hơn nếu tính theo mol. Anastrozol không ảnh hưởng lên sự tổng hợp các corticoid thượng thận, aldosterone và hormon giáp do đó không cần kết hợp với trị liệu bằng corticosteroid. Vì estrogen tác động như một yếu tố tăng trưởng đối với tế bào ung thư vú phụ thuộc hormon estrogen nên làm giảm nồng độ estrogen ở huyết thanh và u bằng anastrozol có thể ức chế sự phát triển và làm chậm tiến trình bệnh. Anastrozol không có bất cứ hoạt tính progesteron, androgen hoặc estrogen nào.

Dược động học

Sau khi uống, anastrozol được hấp thu rất nhanh và hầu như hoàn toàn ở ống tiêu hóa. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt trong vòng 2 giờ. Nồng độ thuốc trong huyết tương ổn định sau khoảng 7 ngày nếu uống ngày 1 lần và nồng độ ở giai đoạn ổn định cao hơn 3 - 4 lần nồng độ đạt được sau khi uống liều 1 lần. Thức ăn không ảnh hưởng lên hấp thu thuốc. Khoảng 40% thuốc gắn vào protein huyết tương. Anastrozol được khử alkyl, hydroxyl hóa và

liên hợp glucuronic mạnh ở gan (85%); ở thận chỉ vào khoảng 11%. 83 - 85% thuốc được đào thải qua nước tiểu và phân. Sau 72 giờ, khoảng 10% liều uống vào được đào thải qua nước tiểu dưới dạng không thay đổi, 60% là dưới dạng các chất chuyển hóa. Chất chuyển hóa chính có trong huyết tương và nước tiểu là triazol không có tác dụng ức chế aromatase. Nửa đời đào thải cuối cùng vào khoảng 40 - 50 giờ.

Với liều 1 - 20 mg, dược động học của anastrozol là tuyến tính và không bị thay đổi khi dùng lặp đi lặp lại. Dược động học của thuốc không khác nhau ở người phụ nữ mãn kinh bị ung thư và ở người không bị ung thư, ở người dưới 50 tuổi và ở người trên 80 tuổi.

Anastrozol được sử dụng để điều trị ung thư vú tiền triền hoặc phát triển tại chỗ ở phụ nữ đã mãn kinh. Thuốc còn được dùng để hỗ trợ phẫu thuật (có kèm hoặc không kèm xạ trị và/hoặc hóa trị liệu) ung thư vú giai đoạn sớm ở phụ nữ đã mãn kinh (liều 1mg/ngày). Các nghiên cứu cho thấy bệnh nhân bị ung thư vú được điều trị bằng anastrozol có khả năng sống sót không bị tái phát cao hơn, thời gian xuất hiện tái phát lâu hơn, ung thư sang vú bên kia ít hơn so với bệnh nhân được điều trị bằng tamoxifen.

Anastrozol chỉ được dùng dưới sự kiểm soát của thầy thuốc có kinh nghiệm sử dụng thuốc chống ung thư.

Chỉ định

Ung thư vú có thụ thể cảm thè với hormon dương tính ở phụ nữ đã mãn kinh: Để điều trị hỗ trợ giai đoạn sớm cùng phẫu thuật (có kèm hoặc không kèm xạ trị và/hoặc hóa trị liệu) hoặc để điều trị giai đoạn muộn.

Chống chỉ định

Mang thai.

Đang cho con bú.

Phụ nữ tiền mãn kinh vì chưa rõ an toàn và hiệu quả ở những người này. Quá mẫn với anastrozol hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Người bị suy gan, suy thận: Nhà sản xuất khuyến cáo không cần phải điều chỉnh liều ở người bị suy gan nhẹ tới vừa; tuy vậy, khoảng 85% anastrozol thải trừ qua chuyển hóa ở gan nên phải giám sát cẩn thận các ADR ở các bệnh nhân này. Tuy chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân bị suy gan nặng, ở Vương quốc Anh chống chỉ định dùng cho người bị suy gan vừa tới nặng. Với người bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 20 ml/phút): ở châu Âu, chống chỉ định dùng anastrozol; ở Hoa Kỳ thì không điều chỉnh liều ở bệnh nhân bị suy thận.

Người có cholesterol huyết cao (thuốc làm tăng nồng độ cholesterol toàn phần và LDL). Tác dụng của anastrozol lên chuyển hóa lipid chưa được xác định. Tuy nhiên, phải giám sát nồng độ lipoprotein huyết thanh ở bệnh nhân dùng anastrozol lâu dài, nhất là khi người bệnh mắc bệnh mạch vành hoặc có nhiều nguy cơ mắc bệnh tim mạch.

Người có tiền sử mắc thiếu máu cơ tim.

Người bị loãng xương. Vì anastrozol làm giảm nồng độ estrogen trong máu nên có thể làm giảm mật độ chất khoáng ở xương. Do đó, trước và trong khi điều trị kéo dài phải giám sát mật độ khoáng của xương và khuyên bệnh nhân thay đổi lối sống (xem phần hướng dẫn xử trí ADR).

Thời kỳ mang thai

Chưa rõ thuốc có qua nhau thai hay không. Anastrozol có thể gây độc cho thai; tuy nhiên trong một số trường hợp cụ thể (tính mạng bị đe dọa, không dùng được các thuốc khác hoặc thuốc khác không có tác dụng) có thể phải dùng mặc dù có nguy cơ cho thai. Phải thông báo cho bệnh nhân mang thai hoặc mang thai trong thời gian trị liệu biết các nguy cơ đối với thai do thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ thuốc có được bài tiết qua sữa hay không. Cần thận trọng khi dùng ở người cho con bú. Ở châu Âu không chỉ định dùng anastrozol cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thuởng gặp, ADR > 10/100

Tim - mạch: Giãn mạch, huyết áp hạ, cơn đau thắt ngực (ở người mắc thiếu máu cơ tim trước đó), thiếu máu cơ tim (ở người mắc thiếu máu cơ tim trước đó).

Thần kinh: Thay đổi tính khí, mệt mỏi, đau, nhức đầu, trầm cảm.

Da: Nổi mẩn.

Nội tiết - chuyển hóa: Cơn bốc hỏa.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Cơ - xương: Nhược cơ, viêm khớp, đau khớp, đau lưng, nhức xương, loãng xương.

Hô hấp: Viêm họng, ho tăng.

Ít gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Tuần hoàn: Phù ngoại biên, đau ngực, thiếu máu cơ tim, tắc tĩnh mạch, thiếu máu não, đau thắt ngực.

TKTW: Mất ngủ, chóng mặt, lo âu, lú lẫn, bồn chồn, mất ngủ, ngủ gà, ngủ vùi.

Da: Rụng tóc, ngứa.

Nội tiết - chuyển hóa: Táo bón, đau bụng, ỉa chảy, chán ăn, khô miệng, khó tiêu, tăng cân, giảm cân.

Tiết niệu - sinh dục: Nhiễm khuẩn đường niệu, viêm âm hộ âm đạo, đau vùng chậu, chảy máu âm đạo, tăng tiết dịch âm đạo, khô âm đạo, khí hư.

Huyết học: Thiếu máu, giảm bạch cầu.

Gan: Tăng enzym gan, tăng phosphatase kiềm, tăng gamma GT.

Tại chỗ: Viêm tắc tĩnh mạch.

Cơ - xương: Gãy xương, thoái khớp, loạn cảm, đau khớp, đau cơ, tăng trương lực.

Mắt: Đục nhân mắt.

Hô hấp: Khó thở, viêm xoang, viêm phế quản, viêm mũi.

Khác: Phù bạch huyết, nhiễm khuẩn, hội chứng cúm, tăng tiết mồ hôi, phản ứng ở khối u (khối u to lên đột ngột và gây đau, nổi mẩn, đau nhức xương, calci huyết tăng, nồng độ các chất chi điểm khối u tăng).

Hiem gặp ADR <1%:

Phản vệ, phù mạch, tai biến mạch máu não, thiếu máu não, nhồi máu não, ung thư nội mạc tử cung, hồng ban đa dạng, đau khớp, cứng khớp, thiếu máu cơ tim, tắc động mạch phổi, tắc tĩnh mạch vũng mạc, hội chứng Stevens Johnson, mày đay.

Chú ý: Dùng anastrozol có nguy cơ bị những tác dụng phụ về xương - khớp (viêm khớp, thoái khớp, đau khớp, gãy xương) nhiều hơn dùng tamoxifen.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR của anastrozol thường nhẹ nên ít khi phải ngừng thuốc. Để phòng và giảm thiểu tác dụng phụ, bệnh nhân dùng anastrozol cần thay đổi lối sống (ví dụ: vận động, nâng tạ, không hút thuốc lá, kiêng rượu...); bổ sung calci, vitamin D trong khẩu phần hàng ngày. Trước và trong quá trình điều trị bằng anastrozol cần đo mật độ xương và nếu có loãng xương thi cần điều trị.

Điều trị loãng xương bằng bisphosphonat uống.

Điều trị sờm các ADR của thuốc nếu có biểu hiện.

Liều lượng và cách dùng

Có thể uống thuốc lúc đói hoặc lúc no. Uống vào một giờ nhất định trong ngày.

Điều trị ung thư vú giai đoạn sớm:

Điều trị hỗ trợ: Anastrozol được sử dụng một mình hoặc như biện pháp hỗ trợ cho phẫu thuật (có hoặc không xạ trị liệu và/hoặc hóa trị liệu). Anastrozol có thể dùng ngay từ đầu hoặc thay thế cho tamoxifen trong trường hợp bệnh nhân không dùng được tamoxifen do nguy cơ bị độc tính của tamoxifen (ví dụ: bị tắc mạch, chảy máu âm đạo kéo dài...). Thủ nghiệm lâm sàng cho thấy anastrozol có thể có tác dụng tốt hơn tamoxifen. Liều thường dùng là 1 mg/lần, ngày 1 lần. Thời gian dùng thuốc hỗ trợ (căn cứ trên thử nghiệm lâm sàng) là 5 năm.

Điều trị hỗ trợ kéo dài: Người ta cũng khuyên rằng sau 5 năm dùng tamoxifen làm thuốc điều trị hỗ trợ nên tiếp tục dùng anastrozol trong 2,5 năm nữa. Liều thường dùng là 1 mg/lần; ngày 1 lần.

Điều trị ung thư vú giai đoạn muộn:

Điều trị hàng đầu: Anastrozol được lựa chọn điều trị hàng đầu ung thư vú tiền triển còn khu trú hoặc có di căn có thụ cảm thể hormon dương tính hoặc thụ cảm thể hormon chưa biết rõ ở phụ nữ đã mãn kinh. Liều thường dùng là 1 mg/lần, ngày 1 lần.

Điều trị hàng 2: Anastrozol được sử dụng để điều trị ung thư vú vẫn tiến triển ở phụ nữ đã mãn kinh sau khi dùng tamoxifen. Mục đích của trị liệu này là kéo dài và cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân ở giai đoạn cuối. Liều thường dùng là 1 mg/lần, ngày 1 lần.

Suy gan nhẹ và vừa: Không cần thiết phải điều chỉnh liều nhưng cần theo dõi các tác dụng phụ. Chưa có dữ liệu trên người bị suy gan nặng.

Suy thận: Không cần thiết phải điều chỉnh liều.

Tương tác thuốc

Không dùng đồng thời anastrozol và các thuốc tác động chọn lọc lên thụ thể estrogen (tamoxifen, raloxifene).

Không dùng đồng thời anastrozol và estrogen vì làm giảm tác dụng của anastrozol.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ 20 - 25 °C

Quá liều và xử trí

Còn ít dữ liệu về quá liều anastrozol. Không có thuốc đặc trị quá liều anastrozol.

Nếu quá liều cần điều trị triệu chứng, chăm sóc nâng cao thể trạng, theo dõi thường xuyên các dấu hiệu sinh tồn. Có thể gây nôn nếu bệnh nhân tỉnh táo. Vì thuốc ít gắn vào protein huyết tương nên lọc máu có thể có tác dụng.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Anastrol; Anazo; Arezol; Arimidex; Femizet; Victans.

ARGININ

Tên chung quốc tế: Arginine.

Mã ATC: Arginin glutamat: A05BA01

Arginin hydrochlorid: B05XB01

Loại thuốc: Thuốc chẩn đoán chức năng tuyến yên - Thuốc chuyển hoá nội tiết - Bổ sung acid amin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm arginin hydrochlorid 10% (dung dịch 1 g/10 ml), lọ 300 ml. Viên nang, viên nén: 500 mg, 700 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Arginin, như các acid amin dibasic khác, kích thích tuyến yên giải phóng hormon tăng trưởng và prolactin, tuyến tuy giải phóng glucagon và insulin.

Arginin là một acid amin chủ yếu trong chu trình urê ở bệnh nhân bị thiếu hụt enzym N-acetylglutamat synthase (NAGS), carbamyl phosphat synthetase (CPS), ornithin transcarbamylase (OTC), argininosuccinat synthetase (ASS), hoặc argininosuccinat lyase (ASL).

Dùng arginin hydrochlorid ở bệnh nhân có các rối loạn này làm hồi phục nồng độ arginin huyết, giúp ngăn chặn sự dị hoá protein. Truyền tĩnh mạch một lượng lớn cho bệnh nhân bị thiếu hụt ASS hoặc ASL có tác dụng đẩy mạnh sự hợp nhất amoniac vào citrullin và argininosuccinat. Các sản phẩm trung gian này của chu trình urê ít độc và dễ bài tiết trong nước tiểu hơn amoniac và cung cấp một chuỗi các phản ứng hoá sinh để thải trừ chất thải nitơ.

Arginin làm tăng nồng độ glucose huyết. Tác dụng này có thể là trực tiếp. Sự phân huỷ glycogen và sự tạo glucose cũng có thể qua trung gian arginin kích thích giải phóng glucagon.

Nồng độ gastrin trong huyết thanh được nâng cao bởi arginin. Thuốc ức chế cạnh tranh sự hấp thu lại của óng thận và vì thế làm tăng sự bài tiết protein trong nước tiểu gồm albumin, chuỗi nhẹ immunoglobulin và beta₂ microglobulin.

Cơ chế tác dụng

Tác dụng của arginin kích thích giải phóng hormon tăng trưởng, prolactin, glucagon và insulin không phụ thuộc vào sự kiểm soát giải phóng adrenalin và thay đổi nồng độ glucose huyết. Arginin kích thích giải phóng hormon tăng trưởng và prolactin của tuyến yên có thể do tác dụng lên vùng dưới đồi. Ở bệnh nhân có chức năng tuyến yên bình thường, nồng độ hormon tăng trưởng trong huyết tương tăng sau khi dùng arginin, còn ở bệnh nhân có chức năng tuyến yên suy giảm, hormon tăng trưởng tăng rất ít hoặc không tăng.

Dược động học

Arginin hydrochlorid hấp thu tốt qua đường tiêu hoá. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khoảng 2 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối 70%.

Sau khi truyền tĩnh mạch, nồng độ đỉnh trong huyết tương của arginin đạt được ở 20 - 30 phút sau khi bắt đầu truyền.

Arginin hydrochlorid được kết hợp với nhiều quá trình phản ứng sinh hoá. Thuốc chuyển hoá mạnh ở gan, tạo thành ornithin và urê qua sự thuỷ phân nhóm guanidin dưới sự xúc tác của arginase. Arginin được lọc ở óng thận và được hấp thu lại gần như hoàn toàn ở óng thận.

Nửa đời thải trừ: 1,2 - 2 giờ.

Chỉ định

Dùng làm test đánh giá dự trữ hormon tăng trưởng tuyến yên ở người nghi ngờ hoặc đã biết bị thiếu hormon tăng trưởng trong các bệnh như suy toàn bộ tuyến yên, lùn do tuyến yên, adenom tuyến yên tế bào kỵ sắc, u sọ - hầu sau phẫu thuật, cắt bỏ tuyến yên, chấn thương tuyến yên, và các vấn đề liên quan đến tăng trưởng và tầm vóc.

Điều trị tăng amoniac huyết cấp do rối loạn chu trình urê

Điều trị nhiễm kiềm chuyển hoá.

Bổ sung dinh dưỡng.

Chống chỉ định

Tăng amoniac huyết do nhiễm acid hữu cơ trong máu.

Người bệnh có rối loạn chu trình urê do thiếu hụt arginase.

Thận trọng

Không dùng arginin hydrochlorid đối với bệnh nhân có cơ địa dị ứng. Thuốc kháng histamin được dùng nếu phản ứng dị ứng xảy ra.

Arginin hydrochlorid gây tăng kali huyết để doạ sự sống đối với bệnh nhân suy thận vì sự thải trừ kali giảm đi ở các bệnh nhân này. Nên dùng arginin thận trọng đối với bệnh nhân có bệnh về thận hoặc vô niệu.

Đối với chứng tăng amoniac huyết cấp tính, dùng liều cao arginin có thể gây nhiễm acid chuyển hóa tăng clorid huyết, do đó cần theo dõi nồng độ clorid và bicarbonat trong huyết tương và có thể dùng đồng thời một lượng thích hợp bicarbonat.

Vì arginin chứa hàm lượng cao nitơ có thể chuyển hóa, nên trước khi dùng thuốc phải đánh giá tác dụng nhất thời đối với thận của lượng nitơ cao.

Không dùng arginin cho bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim.

Thời kì mang thai

Không có nghiên cứu đầy đủ và được kiểm chứng tốt về việc dùng arginin ở phụ nữ mang thai nên không dùng thuốc này cho phụ nữ trong thời kì mang thai.

Thời kì cho con bú

Không biết rõ arginin có được tiết với lượng đáng kể trong sữa người hay không. Cần cân nhắc giữa lợi ích của việc điều trị với thuốc và nguy cơ đối với thai để quyết định việc dùng thuốc và ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Hệ thần kinh trung ương: Tê cổ, đau đầu.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Nội tiết - chuyển hóa: Tăng thân nhiệt.

Khác: Đỏ bừng, kích thích tĩnh mạch cục bộ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Da: Phù nề, đỏ, đau.

Huyết học: Giảm lượng tiểu cầu.

Miễn dịch: Phản ứng phản vệ.

Tần suất không xác định

Tim mạch: Giảm huyết áp, viêm tĩnh mạch.

Hô hấp: Ho nặng (khi xông arginin cho trẻ em có xơ nang); tăng hơi thở ra oxyd nitric và giảm FEV1 (thể tích thở ra gắng sức trong 1 phút) ở bệnh nhân hen.

Tiêu hóa: Co cứng cơ bụng và trương bụng ở bệnh nhân có xơ nang.

Nội tiết - chuyển hóa: Gây giải phóng hormon tăng trưởng, insulin, glucagon, prolactin. Tăng kali huyết ở người có bệnh gan, thận, đái tháo đường. Giảm phospho huyết ở bệnh nhân đái tháo đường.

Tiết niệu: Tăng mức nitơ urê huyết và creatinin huyết thanh.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phản ứng dị ứng thuốc, ban đỏ và sưng ở tay và mặt giảm nhanh sau khi ngừng thuốc và dùng diphenhydramin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc tiêm arginin hydrochlorid được dùng truyền tĩnh mạch. Vì có tính ưu trương, thuốc tiêm arginin chỉ dùng đường tĩnh mạch.

Liều lượng:

Test đánh giá dự trữ hormon tăng trưởng:

Thử nghiệm được thực hiện vào buổi sáng, sau một đêm ngủ và nhịn đói qua đêm; phải tiếp tục nhịn đói và nằm nghỉ trong khi làm thử nghiệm. Tránh căng thẳng và gắng sức vì làm thay đổi nồng độ hormon tăng trưởng. Lấy mẫu máu tĩnh mạch ở cánh tay đối diện 30 phút trước, và ngay trước khi bắt đầu truyền arginin và cách nhau 30 phút lấy máu 1 lần trong 2,5 giờ sau đó. Phải ly tâm ngay mẫu máu và bảo quản ở -20 °C cho tới khi thử nghiệm.

Người lớn: Dung dịch 100 mg/ml arginin hydrochlorid truyền tĩnh mạch với tốc độ không đổi (nên dùng máy bơm truyền) trong 30

phút. Người lớn: 30 g. Trẻ em: 1 liều 500 mg/kg. Dùng liều không thích hợp hoặc kéo dài thời gian tiêm truyền có thể làm giảm kích thích tuyến yên và làm hỏng thử nghiệm. Do đó, arginin uống không hiệu quả.

Kết quả: Chức năng tuyến yên bình thường: Nồng độ hormon tăng trưởng trong huyết tương 10 - 30 nanogam/ml thường 60 phút sau khi bắt đầu truyền arginin. Đối với một số nhà lâm sàng, tiêu chuẩn dự trữ hormon tăng trưởng trong huyết tương phải đạt được từ 7 nanogam/ml trở lên, với nồng độ hormon huyết tương do arginin gây ra phải ít nhất 5 nanogam/ml. Bệnh không lò và to đầu cực có thể phản ánh qua mất khả năng đáp ứng với kích thích do arginin. Khi nồng độ hormon tăng trưởng huyết tương bằng 4 nanogam/ml hoặc ít hơn thì chứng tỏ sự thiếu hụt hormon tăng trưởng tuyến yên. Nồng độ hormon tăng trưởng tăng do arginin có thể cao ở nữ hơn ở nam và cao ở phụ nữ mang thai hơn phụ nữ không mang thai. Đáp ứng với arginin có thể không rõ nét ở người béo phì và người suy tuyến giáp. Kết quả dương tính giả và âm tính giả tương đối phổ biến, do đó, không thể chỉ dựa vào một test duy nhất. Một test thứ hai với arginin hoặc insulin có thể làm sau 24 giờ.

Tăng amoniac huyết cáp tính do rối loạn chu trình urê:

Điều trị cơ bản là hạn chế protein trong chế độ ăn, để làm giảm nhu cầu tổng hợp nitơ thải, và dùng thuốc để kích thích con đường khác bài tiết nitơ thải. Các loại thuốc này gồm có arginin, citrullin, natri benzoat, natri phenylacetat, và natri phenylbutyrat. Nếu tăng amoniac huyết nặng, xử trí ban đầu là thải phân máu hơn là thải phân màng bụng vì hiệu quả hơn.

Để điều trị chứng tăng amoniac huyết cáp tính ở bệnh nhân rối loạn chu trình urê, arginin hydrochlorid cho đồng thời với natri phenylacetat và natri benzoat. Liều arginin hydrochlorid phụ thuộc vào sự thiếu hụt enzym đặc trưng. Ở trẻ em hoặc người lớn bị thiếu hụt CPS hoặc OTC, liều arginin hydrochlorid (không chú ý tới thể trọng) là 200 mg/kg truyền tĩnh mạch trong 90 - 120 phút là liều nạp, tiếp theo truyền duy trì 200 mg/kg mỗi 24 giờ. Trẻ em hoặc người lớn bị thiếu hụt ASS hoặc ASL được truyền tĩnh mạch arginin hydrochlorid liều nạp là 600 mg/kg trong 90 - 120 phút và truyền duy trì 600 mg/kg mỗi 24 giờ (không chú ý tới thể trọng). Trong khi chờ chẩn đoán đặc hiệu, trẻ em bị nghi ngờ rối loạn chu trình urê được truyền tĩnh mạch arginin hydrochlorid liều nạp 600 mg/kg trong 90 phút, sau đó truyền duy trì 600 mg/kg mỗi 24 giờ. Nếu thiếu hụt ASS và ASL được loại trừ, liều arginin hydrochlorid được giảm xuống 200 mg/kg mỗi 24 giờ. Bệnh nhân nghi ngờ bị thiếu ASS được truyền liều nạp ban đầu arginin hydrochlorid (600 mg/kg) và natri phenylacetat và natri benzoat với tốc độ truyền giảm (trong 6 giờ). Nếu chẩn đoán thiếu hụt ASS được xác nhận, liều nạp được truyền trong 90 phút.

Đối với trẻ sơ sinh và trẻ em tới 18 tuổi, liều dùng được gợi ý như sau và dùng dưới sự giám sát của chuyên khoa:

Tăng amoniac huyết cáp do thiếu CPS hoặc OTC, truyền tĩnh mạch ban đầu 200 mg/kg trong 90 phút, tiếp theo là truyền liên tục 8 mg/giờ; để duy trì, cho uống liều 100 mg/kg hàng ngày chia làm 3 - 4 liều nhỏ. Tăng amoniac huyết cáp có citrullin huyết hoặc acid arginosuccinic niệu, cho truyền tĩnh mạch ban đầu 600 mg/kg trong 90 phút, tiếp theo là truyền liên tục 25 mg/kg/giờ; để duy trì, cho uống liều 100 - 175 mg/kg 3 hoặc 4 lần hàng ngày cùng thức ăn, và điều chỉnh tùy theo đáp ứng.

Nhiễm kiềm chuyển hóa:

Arginin hydrochlorid được truyền tĩnh mạch để điều trị nhiễm kiềm chuyển hóa. Liều tiêm truyền được tính theo công thức:

Liều tiêm truyền (gam) = nồng độ bicarbonat mong muốn giảm trong huyết tương (mEq hoặc mmol/lít) × [thể trọng bệnh nhân (kg)/9,6]

Bổ sung dinh dưỡng:

Arginin được dùng để bổ sung dinh dưỡng, để điều trị hoặc dự phòng thiếu hụt, hoặc để giúp phục hồi sức khỏe trong thời kì dưỡng bệnh. Arginin được dùng uống dưới dạng aspartat, glutamat hoặc hydrochlorid. Liều uống thường dùng biểu thị theo arginin aspartat, là 2 - 5 g mỗi ngày, uống cùng với thức ăn hoặc sau khi ăn; 1 g arginin tương đương với khoảng 1,76 g arginin aspartat.

Tương tác thuốc

Thuốc tránh thai uống kết hợp estrogen và progestogen có thể làm tăng đáp ứng của hormon tăng trưởng và làm giảm đáp ứng của glucagon và insulin với arginin.

Nồng độ insulin trong huyết tương sau sự kích thích của arginin có thể được tăng lên bởi thuốc lợi tiểu thiazid, xylitol và aminophylin. Hai thuốc sau cũng làm giảm đáp ứng của glucagon với arginin. Dùng thời gian dài sulfonylure, thuốc chữa bệnh đái tháo đường uống, có thể ngăn cản đáp ứng của glucagon trong huyết tương với arginin. Phenyltoin làm giảm đáp ứng của insulin trong huyết tương với arginin, khi bệnh nhân không dung nạp glucose được nạp glucose.

Tăng kali huyết nặng xảy ra sau liệu pháp arginin điều trị nhiễm kiềm chuyển hóa ở vài bệnh nhân bị bệnh gan nặng vừa mới dùng spironolacton. Bệnh nhân dùng thuốc lợi tiểu giảm tiêu hao kali có nguy cơ cao bị tăng kali huyết gây bởi arginin, và vì thế tránh kết hợp các thuốc này.

Độ ổn định và bảo quản

Không dùng dung dịch arginin hydrochlorid nếu không trong suốt hoặc đựng trong lọ thiểu chân không.

Thuốc được bảo quản ở nhiệt độ phòng (25 °C) và tránh tiếp xúc với nhiệt độ cao. Phải bỏ dung dịch bị đóng băng.

Tương kỵ

Arginin glutamat 25 g/lít tương kỵ với thiopental natri 2,5 g/lít, có thể nhìn thấy tương kỵ trong dung dịch dextrose 5% trong nước.

Quá liều và xử trí

Quá liều có thể do nhiễm acid chuyển hóa nhất thời với chứng thở quá nhanh. Nhiễm acid sẽ được bù chính và sự thiếu hụt cơ bản sẽ trở lại bình thường sau khi hoàn thành việc truyền. Nếu tình thế kéo dài, nên xác định lại sự thiếu hụt và hiệu chỉnh đúng bởi liều được tính toán của tác nhân kiềm hóa.

Có báo cáo về quá liều xảy ra ở trẻ em. Phải hết sức thận trọng khi truyền tĩnh mạch dung dịch arginin hydrochlorid cho trẻ em. Quá liều thuốc này ở trẻ em có thể dẫn đến nhiễm acid chuyển hóa tiêu quản thận, phù nề hoặc có thể chết. Một thuốc kháng histamin thích hợp nên có sẵn để dùng trong trường hợp phản ứng dị ứng xảy ra.

Thông tin quy chế

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

Tên thương mại

Adigi; Agine-B; Amp-Ginine; Apharmincap; Arbitol; Arfosdin; Argide; Argimisan; Armegezin; Arpalgine; Ataganin; Atigimin; Atticmin; Auliral-A; Bavotin; Beco-Arginine; Bishepa; Blesta; Btogramon; Daganine; Daspa; Diasolic; Doganine; Eganeen; Eganin; Elcocef Fort; Euformin; Fudhexa; Fudopher; Ganinhepa; Ganotec; Gazore; Gelganin; Germarginin; Heparma; Hepasyzin; Inopantine; Jonghepa; Kahepa; Libefid; Lionel; Liverese; Macpower; Morganin; Nodizine; Orgrinin; Pevitax; Recohepa Soft Cap.; Rigaton; Rigaton-S; Rofizin; Superhepa; Tanagimax; Targinos; Toganin; Verniking; Viasarginin; Visganin; Ziegler; Zinxime.

ARSENIC TRIOXYD

Tên chung quốc tế: Arsenic trioxide.

Mã ATC: L01XX27

Loại thuốc: Thuốc điều trị ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm: 1 mg/ml, lọ 5 ml, 10 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Arsenic trioxyd là một thuốc chống ung thư. Cơ chế tác dụng của arsenic trioxyd hiện vẫn chưa rõ ràng. *In vitro*, arsenic trioxyd gây ra thay đổi hình thái và đặc tính phân đoạn DNA của sự chết theo chương trình của các tế bào bệnh bạch cầu tiền tuy bào NB4 ở người. Thuốc cũng có thể gây hư tổn hoặc làm giáng hóa gen dung hợp PML/RAR-alpha. Gen này là do dung hợp giữa gen bệnh bạch cầu tiền tuy bào (PML) trên thể nhiễm sắc 15 với gen alpha của thụ thể acid retinoid (RAR-alpha) trên thể nhiễm sắc 17. Gen này là đặc trưng của bệnh bạch cầu tiền tuy bào cấp.

Dược động học

Arsenic trioxyd dạng đông khô, khi chuyển vào trong dung dịch sẽ chuyển dạng ngay thành sản phẩm thủy phân acid arsenio (As^{III}).

As^{III} chính là dạng có hoạt tính dược lý của arsenic trioxyd.

Khi dùng đơn liều với tổng liều dao động từ 7 - 32 mg (tương ứng với liều điều trị 0,15 mg/kg), AUC thu được tuyến tính với liều.

Nồng độ đỉnh của As^{III} giảm theo 2 pha, đặc trưng bởi sự giảm nhanh ban đầu của pha phân bố và sau đó là giảm chậm hơn của pha thanh thải. Sau khi dùng liều 0,15 mg/kg với chế độ liều hàng ngày ($n = 6$) hoặc hai lần mỗi tuần ($n = 3$), As^{III} tích lũy gấp hai lần so với dùng đơn liều.

Phân bố: As^{III} có thể tích phân bố lớn (> 400 lít), thể hiện sự phân bố rộng khắp vào mô và rất ít gắn với protein huyết tương. V_d của thuốc tăng theo trọng lượng cơ thể. Toàn bộ arsenic tích lũy chủ yếu ở gan, thận, tim và với mức độ ít hơn ở phổi, tóc và móng.

Chuyển hóa: Chuyển hóa arsenic trioxid liên quan đến quá trình oxy hóa của acid arsenio (As^{III})-chất có hoạt tính của arsenic trioxyd thành acid arsenic (As^V), cũng như quá trình methyl oxy hóa thành acid monomethylarsonic (MMA^V) và acid dimethylarsinic (DMA^V), xảy ra ở gan. Các chất chuyển hóa có hóa trị V (MMA^V và DMA^V) xuất hiện chậm trong huyết tương (khoảng 10 - 24 giờ sau lần đầu tiên sử dụng arsenic trioxyd), nhưng do nửa đời dài hơn nên tích lũy nhiều hơn so với As^{III} khi sử dụng đa liều. Mức độ tích lũy phụ thuộc vào chế độ liều sử dụng, và dao động từ 1,4 - 8 lần sau khi dùng đa liều so với dùng đơn liều. As^V chỉ tồn tại trong huyết tương với nồng độ khá thấp.

Các nghiên cứu *in vitro* trên hệ microsom gan người cho thấy arsenic trioxid không có tác dụng ức chế hoạt tính các enzym chính của cytochrom P₄₅₀ như 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Các thuốc là cơ chất của những enzym thuộc hệ của cytochrom P₄₅₀ này được coi như không có tương tác với arsenic trioxid.

Thải trừ: Khoảng 15% liều điều trị của arsenic trioxyd được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng As^{III}. Các chất chuyển hóa của As^{III} (MMA^V, DMA^V) cũng chủ yếu thải trừ qua nước tiểu. Nồng độ As^{III} trong huyết tương giảm theo hai pha với nửa đời thải trừ pha cuối dao động từ 10 - 14 giờ. Độ thanh thải toàn phần của As^{III} sau khi dùng liều đơn từ 7 - 32 mg (tương ứng với liều điều trị 0,15 mg/kg) là 49 lít/giờ và độ thanh thải qua thận là 9 lít/giờ. Độ thanh thải không phụ thuộc vào khối lượng cơ thể người bệnh, cũng như không phụ thuộc vào liều nếu thuộc khoảng liều nghiên cứu. Nửa đời thải trừ pha cuối trung bình ước tính của các chất chuyển hóa MMA^V và

DMA^V tương ứng là 32 và 70 giờ.

Suy thận:

Độ thanh thải huyết tương của As^{III} không thay đổi trên các bệnh nhân suy thận nhẹ (Cl_{cr} 50 - 80 ml/phút) hoặc trên các bệnh nhân suy thận trung bình (Cl_{cr} 30 - 49 ml/phút). Trên bệnh nhân suy thận nặng (Cl_{cr} < 30 ml/phút), độ thanh thải của As^{III} thấp hơn khoảng 40% so với trên người có chức năng thận bình thường.

AUC của MMA^V và DMA^V có xu hướng tăng trên bệnh nhân suy thận, nhưng không rõ hậu quả lâm sàng và chưa ghi nhận trường hợp nào tăng độc tính.

Suy gan:

Dữ liệu dược động học ở các bệnh nhân ung thư gan có suy gan từ nhẹ đến trung bình cho thấy As^{III} hoặc As^V không tích lũy sau chế độ truyền 2 lần mỗi tuần. Không nhận thấy xu hướng tăng AUC của As^{III}, As^V, MMA^V hoặc DMA^V trên các trường hợp suy giảm chức năng gan.

Chỉ định

Arsenic trioxid được chỉ định trong điều trị giai đoạn cảm ứng và giai đoạn củng cố cho các bệnh nhân ung thư bạch cầu cấp thể tiền tuy bào (APL) đã điều trị bằng retinoid và hóa trị liệu nhóm anthracyclin nhưng bệnh vẫn dai dẳng hoặc tái phát, và trong những trường hợp bạch cầu cấp thể tiền tuy bào đặc trưng bởi có sự hiện diện của chuyển dịch t (15;17) hoặc biểu hiện gen PML/RAR-alpha.

Chống chỉ định

Bệnh nhân mẫn cảm với arsenic.

Thận trọng

Arsenic trioxyd cần được sử dụng dưới sự giám sát chặt chẽ của bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị ung thư bạch cầu cấp.

Hội chứng hoạt hóa bạch cầu (hội chứng khác biệt APL): 25% bệnh nhân bị bệnh bạch cầu cấp tiền tuy bào (APL) điều trị bằng arsenic trioxid có thể gặp các triệu chứng tương tự như hội chứng acid retinoid - bệnh bạch cầu cấp tiền tuy bào (RA - APL) hoặc hội chứng khác biệt APL (APL Differentiation Syndrome), đặc trưng bởi các triệu chứng sốt, khó thở, tăng cân, thâm nhiễm phổi, tràn dịch màng phổi hoặc màng tim, kèm hoặc không kèm theo tăng bạch cầu. Hội chứng này có thể đe dọa tính mạng. Cách xử trí chưa được nghiên cứu đầy đủ, nhưng khi nghi ngờ xảy ra hội chứng này có thể sử dụng ngay steroid liều cao (ví dụ như dexamethason 10mg tiêm tĩnh mạch 2 lần/ngày trong 3 ngày hoặc có thể lâu hơn cho đến khi giải quyết được triệu chứng) mà không cần phải chú ý đến số lượng bạch cầu của bệnh nhân và thường không cần thiết phải ngừng dùng arsenic trioxyd.

Bất thường trên điện tâm đồ: arsenic trioxyd có thể gây dài khoảng QT và gây bloc nhĩ thất hoàn toàn. Kéo dài khoảng QT có thể là nguyên nhân dẫn đến loạn nhịp thất dạng xoắn đinh (torsade de point), có nguy cơ đe dọa tính mạng. Điều trị trước đó bằng các anthracyclin sẽ làm tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT. Nguy cơ xoắn đinh có liên quan đến mức độ kéo dài khoảng QT, điều trị phối hợp với các thuốc cũng có khả năng kéo dài khoảng QT (xem phần tương tác thuốc), tiền sử bệnh nhân đã từng bị xoắn đinh, đã có khoảng QT kéo dài từ trước, suy tim sung huyết, sử dụng các thuốc lợi tiểu kali; amphotericinB hoặc các tình trạng khác dẫn đến hạ kali máu hoặc hạ magnesi máu. Trong các thử nghiệm lâm sàng, 40% bệnh nhân dùng arsenic trioxyd có kéo dài khoảng QT điều chỉnh (QTc) trên 500 mili giây (msec). ADR này xảy ra trong khoảng tuần thứ nhất đến tuần thứ năm sau khi bắt đầu truyền arsenic trioxid và trở lại như ban đầu vào cuối tuần thứ tám sau khi truyền thuốc.

Giám sát điện giải và điện tâm đồ: trước khi bắt đầu sử dụng arsenic trioxyd, cần làm điện tâm đồ 12 chuyên đạo và đánh giá creatinin cũng như các chất điện giải trong huyết tương (kali, calci, magnesi).

Các bất thường về điện giải cần được điều chỉnh, và ngừng dùng các thuốc có khả năng kéo dài khoảng QT nếu có thể. Giám sát chặt chẽ điện tâm đồ trên các bệnh nhân có nguy cơ kéo dài khoảng QT hoặc nguy cơ xoắn đỉnh. Trong quá trình điều trị, cần duy trì nồng độ kali huyết tương trên 4 mEq/lít và nồng độ magnesi trên 1,8 mg/dl. Bệnh nhân có khoảng QTc > 500 mili giây (msec) cần được đánh giá lại và tiến hành ngay các biện pháp để điều chỉnh các yếu tố nguy cơ, đồng thời cần nhắc lại ích/nguy cơ của việc tiếp tục sử dụng arsenic trioxyd. Nếu xảy ra trường hợp ngất, nhịp tim nhanh hoặc bất thường, bệnh nhân cần được nhập viện ngay, và cần ngừng arsenic trioxyd cho đến khi khoảng QT xuống dưới 460 msec, điện giải được điều chỉnh về bình thường, bệnh nhân hết ngất và loạn nhịp. Trong quá trình điều trị của giai đoạn cảm ứng và củng cố, điện tâm đồ cần được làm 2 lần hàng tuần, và thường xuyên hơn trên các bệnh nhân không ổn định trên lâm sàng.

Giám sát các xét nghiệm cận lâm sàng: cần giám sát điện giải đồ, glucose máu, các xét nghiệm huyết học, xét nghiệm đông máu, xét nghiệm đánh giá chức năng gan thận của bệnh nhân đang điều trị ở giai đoạn cảm ứng ít nhất hai lần một tuần (thường xuyên hơn trên những bệnh nhân tình trạng lâm sàng không ổn định); với bệnh nhân đang trong giai đoạn điều trị củng cố, các xét nghiệm này cần được giám sát định kỳ hàng tuần.

Chứng tăng bạch cầu: trong thử nghiệm lâm sàng, có đến 50% bệnh nhân bị tăng bạch cầu ($\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) trong quá trình điều trị bằng arsenic trioxyd. Không nhận thấy có mối liên quan giữa số lượng bạch cầu trước điều trị của bệnh nhân với việc xuất hiện chứng tăng bạch cầu và/hoặc mức độ tăng bạch cầu. Số lượng bạch cầu tăng trong giai đoạn điều trị củng cố thường không tăng cao như trong giai đoạn điều trị cảm ứng và thường nhỏ hơn $10 \times 10^3/\mu\text{l}$. Không cần điều trị chứng tăng bạch cầu bằng hóa trị liệu, số lượng bạch cầu sẽ giảm dần về bình thường cùng với thời gian hồi phục của tủy xương.

Thời kỳ mang thai

Trong các nghiên cứu trên động vật thí nghiệm, arsenic trioxyd cho thấy có độc tính trên phôi và có khả năng gây quái thai. Không có nghiên cứu nào về thuốc được thực hiện trên phụ nữ có thai. Nếu cần dùng thuốc trong thời kỳ mang thai hoặc bệnh nhân có thai trong khi đang dùng thuốc, phải thông báo với bệnh nhân về nguy cơ độc tính của thuốc trên thai.

Cả phụ nữ và nam giới trong độ tuổi sinh đẻ đều phải dùng các biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị bằng arsenic trioxyd.

Thời kỳ cho con bú

Arsenic thải trừ qua sữa. Do nguy cơ gặp các phản ứng có hại nghiêm trọng của thuốc trên trẻ bú mẹ, phải ngừng việc cho con bú trước và trong quá trình điều trị bằng arsenic trioxyd.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR ghi nhận trong thử nghiệm lâm sàng ở mức độ 3 (ADR nghiêm trọng) và mức độ 4 (ADR đe dọa tính mạng) là 37%, trong đó các ADR thường gặp nhất bao gồm tăng glucose máu, giảm kali máu, giảm bạch cầu trung tính, tăng ALT. Chứng tăng bạch cầu xảy ra trên khoảng 50% bệnh nhân.

Các ADR nghiêm trọng thường gặp (với tần suất 1 - 10%) trong một thử nghiệm trên 40 bệnh nhân ung thư bạch cầu cấp thể tiền tủy bào (APL) bao gồm hội chứng khác biệt APL (n = 3), tăng bạch

cầu (n = 3), kéo dài khoảng QT ≥ 500 mili giây (n = 16, 1 trường hợp xoắn đỉnh), loạn nhịp nhĩ (n = 2), tăng glucose máu (n = 2) và một số ADR nghiêm trọng khác liên quan đến xuất huyết, nhiễm trùng, đau, tiêu chảy, buồn nôn.

Dưới đây là bảng tổng kết các ADR được ghi nhận trong thử nghiệm lâm sàng và/hoặc sau khi thuốc đã đưa ra thị trường, được sắp xếp theo hệ cơ quan và theo tần suất gặp:

Rất thường gặp (ADR $\geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq \text{ADR} < 1/10$), ít gặp ($1/1\ 000 \leq \text{ADR} < 1/100$), hiếm gặp ($1/10\ 000 \leq \text{ADR} < 1/1\ 000$), rất hiếm gặp ($\text{ADR} < 1/10\ 000$), hoặc không rõ tần suất (không tính toán được tần suất từ dữ liệu sẵn có).

	Tất cả các mức độ*	Độ* ≥ 3
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng		
Herpes zoster	Thường gặp	Không rõ tần suất
Nhiễm khuẩn	Không rõ tần suất	Không rõ tần suất
Viêm phổi	Không rõ tần suất	Không rõ tần suất
Các rối loạn về máu và hệ thống Lympho		
Sốt giảm bạch cầu trung tính	Thường gặp	Thường gặp
Tăng bạch cầu	Thường gặp	Thường gặp
Giảm bạch cầu trung tính	Thường gặp	Thường gặp
Giảm toàn thể huyết cầu	Thường gặp	Thường gặp
Giảm tiểu cầu	Thường gặp	Thường gặp
Thiểu máu	Thường gặp	Không rõ tần suất
Giảm bạch cầu	Không rõ tần suất	Không rõ tần suất
Các rối loạn trên chuyển hóa và dinh dưỡng		
Tăng đường máu	Rất thường gặp	Rất thường gặp
Hạ kali máu	Rất thường gặp	Rất thường gặp
Hạ magnezi máu	Rất thường gặp	Thường gặp
Tăng natri máu	Thường gặp	Thường gặp
Nhiễm toan ceton	Thường gặp	Thường gặp
Tăng magnezi máu	Thường gặp	Không rõ tần suất
Mất nước	Không rõ tần suất	Không rõ tần suất
Giữ dịch	Không rõ tần suất	Không rõ tần suất
Các rối loạn trên tim		
Tình trạng lú lẫn	Không rõ tần suất	Không rõ tần suất
Các rối loạn trên hệ thần kinh		
Dị cảm	Rất thường gặp	Thường gặp
Hoa mắt chóng mặt	Rất thường gặp	Không rõ tần suất
Co giật	Thường gặp	Không rõ tần suất
Các rối loạn thị giác		
Nhìn mờ	Thường gặp	Không rõ tần suất
Các rối loạn trên tim		
Nhip nhanh	Rất thường gặp	Thường gặp
Tràn dịch màng tim	Thường gặp	Thường gặp

Ngoại tâm thu thất	Thường gặp	Không rõ tần suất
Suy tim	Không rõ tần suất	Không rõ tần suất
Nhip nhanh thất	Không rõ tần suất	Không rõ tần suất
Các rối loạn trên mạch		
Viêm mạch	Thường gặp	Thường gặp
Tụt huyết áp	Thường gặp	Không rõ tần suất
Các rối loạn trên hô hấp, ngực và trung thất		
Hội chứng khác biệt APL	Rất thường gặp	Rất thường gặp
Khó thở	Rất thường gặp	Thường gặp
Giảm oxy khí thở vào	Thường gặp	Thường gặp
Tràn dịch màng phổi	Thường gặp	Thường gặp
Đau viêm màng phổi	Thường gặp	Thường gặp
Chảy máu phế nang	Thường gặp	Thường gặp
Viêm phổi	Không rõ tần suất	Không rõ tần suất
Các rối loạn trên tiêu hóa		
Tiêu chảy	Rất thường gặp	Thường gặp
Nôn	Rất thường gặp	Không rõ tần suất
Buồn nôn	Rất thường gặp	Không rõ tần suất
Đau bụng	Thường gặp	Thường gặp
Các rối loạn da và tổ chức dưới da		
Ngứa	Rất thường gặp	Không rõ tần suất
Ban	Rất thường gặp	Không rõ tần suất
Ban đỏ	Thường gặp	Thường gặp
Phù mặt	Thường gặp	Không rõ tần suất
Các rối loạn trên cơ xương, mô liên kết và xương		
Đau cơ	Rất thường gặp	Thường gặp
Đau khớp	Thường gặp	Thường gặp
Đau xương	Thường gặp	Thường gặp
Các rối loạn trên thận và tiết niệu		
Suy thận	Thường gặp	Không rõ tần suất
Các rối loạn toàn thân và rối loạn tại chỗ tiêm		
Sốt	Rất thường gặp	Thường gặp
Đau	Rất thường gặp	Thường gặp
Mệt mỏi	Rất thường gặp	Không rõ tần suất
Phù	Rất thường gặp	Không rõ tần suất
Đau ngực	Thường gặp	Thường gặp
Ón lạnh	Thường gặp	Không rõ tần suất
Xét nghiệm		
Tăng ALAT	Rất thường gặp	Thường gặp
Tăng ASAT	Rất thường gặp	Thường gặp
Kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ	Rất thường gặp	Thường gặp

Tăng bilirubin máu	Thường gặp	Thường gặp
Tăng creatinin máu	Thường gặp	Không rõ tần suất
Tăng cân	Thường gặp	Không rõ tần suất

* *Mức độ nặng của ADR: Theo phân loại CTC của Viện nghiên cứu ung thư quốc gia - Mỹ*

Hướng dẫn xử trí ADR

Arsenic trioxyd gây rất nhiều ADR. Cơ chế sinh lý bệnh gây ADR cũng đa dạng như có thể gây khởi phát quá trình oxy hóa hay gắn với nhóm sulphydryl trong các enzym, và từ đó có ảnh hưởng đến nhiều cơ quan chính trong cơ thể; thuốc cũng có thể gây ADR do làm thay đổi biểu hiện gen. Vì lý do này, arsenic trioxyd cần được sử dụng dưới sự giám sát chặt chẽ của bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị ung thư bạch cầu cấp. Các vấn đề cần giám sát liên quan đến ADR của thuốc bao gồm: Điện tâm đồ, điện giải, huyết học, glucose máu, đông máu, chức năng thận của bệnh nhân (xem thêm phần thận trọng) - để từ đó có quyết định liên quan đến việc tiếp tục dùng hay cần ngừng thuốc hoặc phải hiệu chỉnh liều (xem thêm phần liều lượng và cách dùng).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Arsenic trioxyd sau khi lấy ra khỏi ống phải được pha ngay trong 100 đến 250 ml dung dịch dextrose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9% và phải được truyền tĩnh mạch trong vòng 1 - 2 giờ, thời gian truyền có thể kéo dài 4 giờ nếu có biểu hiện của phản ứng vận mạch. Không cần đặt catheter để truyền tĩnh mạch trung tâm. Mỗi ống thuốc chỉ dùng một lần, không giữ lại phần thuốc còn thừa trong ống cho lần điều trị tiếp theo. Không được trộn lẫn với thuốc khác.

Liều lượng:

Điều trị giai đoạn cảm ứng:

Arsenic trioxyd truyền tĩnh mạch liều cố định 0,15 mg/kg/ngày, dùng hàng ngày cho đến khi tủy xương có biểu hiện thuyên giảm bệnh (biểu hiện bằng dưới 5% nguyên bào trong tủy xương và không có bằng chứng của tế bào bệnh bạch cầu). Nếu không có biểu hiện thuyên giảm sau 50 ngày điều trị, cần ngừng thuốc (ở Mỹ, cho phép dùng tối đa đến 60 ngày điều trị).

Điều trị giai đoạn cung có:

Giai đoạn cung có phải được tiếp tục 3 - 4 tuần ngay sau khi đã hoàn thành giai đoạn điều trị cảm ứng. Liều arsenic trioxyd trong giai đoạn này là 0,15mg/kg/ngày, dùng 5 ngày liên tiếp trong một tuần, nghỉ 2 ngày, rồi lại tiếp tục như vậy trong 5 tuần (tổng là 25 ngày dùng thuốc).

Trị hoãn liều, hiệu chỉnh liều và bắt đầu lại:

Trị liệu arsenic trioxyd phải tạm ngừng, điều chỉnh hoặc ngừng thuốc trước thời hạn điều trị bắt cứ khi nào gặp độc tính ở mức độ 3 trở lên (theo phân loại CTC của Viện nghiên cứu ung thư quốc gia - Mỹ). Bệnh nhân chỉ tiếp tục được dùng lại thuốc sau khi đã xử trí được độc tính hoặc các bất thường đã hồi phục trong thời gian ngừng thuốc, trong các trường hợp này điều trị lại chỉ với 50% liều dùng hàng ngày trước đó. Nếu độc tính không tái diễn trong 3 ngày dùng lại thuốc ở liều thấp, có thể tăng lại ở mức ban đầu tức là 100% liều. Bệnh nhân có biểu hiện độc tính tái diễn phải ngừng hẳn thuốc.

Với các trường hợp có bất thường về điện tâm đồ và điện giải, xem phần thận trọng.

Bệnh nhân suy gan và/hoặc suy thận:

Vì có rất ít dữ liệu, cần dùng arsenic trioxyd thận trọng trên nhóm bệnh nhân này.

Trẻ em

Chưa thiết lập được tính an toàn và hiệu quả của thuốc đối với trẻ em dưới 17 tuổi. Với trẻ từ 5 - 16 tuổi, cũng đã có dữ liệu lâm sàng tuy nhiên chưa đủ để có được khuyến cáo liều lượng cho lứa tuổi này (trong 7 trẻ em từ 5 - 16 tuổi, điều trị bằng arsenic trioxyd với liều 0,15 mg/kg/ngày, 5 trẻ đáp ứng hoàn toàn). Chưa có dữ liệu lâm sàng cho trẻ dưới 5 tuổi.

Người cao tuổi

Sử dụng liều tương tự với liều của người lớn.

Cách dùng

Arsenic trioxyd sau khi lấy ra khỏi ống phải được pha ngay trong 100 đến 250 ml dung dịch dextrose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9% và phải được truyền tĩnh mạch trong vòng 1 - 2 giờ, thời gian truyền có thể kéo dài thành 4 giờ nếu có biểu hiện của phản ứng vận mạch. Không cần đặt catheter để truyền tĩnh mạch trung tâm. Mỗi ống thuốc chỉ dùng một lần, không giữ lại phần thuốc còn thừa trong ống cho lần điều trị tiếp theo. Không được trộn lẫn với thuốc khác.

Tương tác thuốc

Chưa có các nghiên cứu về tương tác dược động học giữa arsenic trioxyd với các thuốc khác.

Nguy cơ xoắn định gia tăng khi điều trị arsenic trioxyd với các thuốc làm hạ kali máu và/hoặc magnezi máu như thuốc lợi tiểu, amphotericin B.

Cần thận trọng khi điều trị arsenic trioxyd với các thuốc cũng có khả năng kéo dài khoảng QT như các thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia và nhóm III (như quinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid); thuốc tâm thần (như thioridazin); thuốc chống trầm cảm (như amitriptylin); một số kháng sinh nhóm macrolid (như erythromycin); một số thuốc kháng histamin (như terfenadin và astemizol); một số kháng sinh nhóm quinolon (như sparfloxacin); và một số thuốc khác có thể làm kéo dài khoảng QT (như cisaprid).

Độ ổn định và bảo quản

Dung dịch arsenic trioxyd sau khi đã pha loãng trong dung dịch dextrose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9% ổn định lý hóa trong vòng 24 giờ nếu bảo quản ở nhiệt độ phòng và ổn định trong vòng 48 giờ nếu bảo quản trong tủ lạnh.

Tương kỵ

Arsenic trioxyd chỉ được phép pha trong dung dịch dextrose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9% (xem phần *Cách dùng*), không được trộn lẫn với bất kỳ thuốc nào khác.

Quá liều và xử trí

Nếu xảy ra các triệu chứng gọi ý ngộ độc arsenic (ví dụ như co giật, yếu cơ, lú lẫn...) hoặc nồng độ arsen trong nước tiểu trên 200 nanogam/ml, cần ngừng ngay arsenic trioxyd và tiến hành giải độc bằng các thuốc chelat hóa. Trị liệu chelat hóa kéo dài đến khi nồng độ arsen trong nước tiểu xuống dưới 50 nanogam/ml, hoặc khi cải thiện rõ các triệu chứng của ngộ độc cấp. Cụ thể, cho penicilamin với liều hàng ngày ≤ 1 g/ngày; thời gian điều trị penicilamin phải dựa vào định lượng arsen trong nước tiểu. Đối với người bệnh không uống được, dùng dimercaprol với liều 3 mg/kg tiêm bắp, mỗi lần cách nhau 4 giờ, cho tới khi hết dấu hiệu nhiễm độc đe dọa tính mạng. Sau đó có thể cho penicilamin với liều hàng ngày ≤ 1 g/ngày. Khi có rối loạn đông máu, cho succimer hoặc acid dimercaptosuccinic (DCI) 10 mg/kg hoặc 350 mg/m², cách nhau 8 giờ trong 5 ngày, sau đó cách nhau 12 giờ trong 2 tuần. Đối với

người bệnh quá liều cấp và nặng, có thể cần thiết phải làm thẩm tách máu.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Asadin.

ARTEMETHER

Để tránh tình trạng kháng thuốc, Cục Quản lý Dược đã yêu cầu ngừng sử dụng các thuốc dạng đơn chất chúa artemisinin hoặc các dẫn xuất của artemisinin (xem Thông tin quy chế). Các thông tin về chế phẩm dạng uống đơn chất chúa artemether dưới đây có tính chất tham khảo.

Tên chung quốc tế: Artemether.

Mã ATC: P01BE02.

Loại thuốc: Thuốc chống sốt rét.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 50 mg.

Viên nén 20 mg artemether và 120 mg lumefantrin.

Óng tiêm: 100 mg/1 ml, 80 mg/1 ml. Artemether trong dầu dừa tinh chế.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Artemether là dẫn chất bán tổng hợp của artemisinin, được chế tạo bằng cách khử artemisinin, rồi ether hóa lactol thu được. Artemether tan trong dầu tốt hơn artemisinin và artesunat. Artemether chủ yếu có tác dụng diệt thể phân liệt ở máu. Tác dụng chống sốt rét chủ yếu là do sự có mặt của cầu nối endoperoxid. Hoạt tính của artemether gấp 2 - 4 lần artemisinin. Hồng cầu bị nhiễm *Plasmodium falciparum* có nồng độ dihydroartemisinin (chất chuyển hóa có hoạt tính của artemether) cao hơn rất nhiều so với hồng cầu không nhiễm.

Cơ chế tác dụng cơ bản của artemether là ức chế tổng hợp protein. Cơ chế tác dụng của artemether cũng như của artemisinin ức chế chọn lọc, riêng biệt enzym PfATPase6 của ký sinh trùng. Cầu nối endoperoxid của sesquiterpen lacton trong phân tử artemether tạo phức chất với ion sắt (II) sinh ra gốc tự do có carbon trung tâm liên kết chọn lọc với PfATP6. Nồng độ trong máu lớn hơn 7,5 nanogam/ml ức chế được sự phát triển của ký sinh trùng. Sự phân hủy ký sinh trùng có thể xảy ra sớm, 5 giờ sau khi tiếp xúc với nồng độ 15 - 30 nanogam/ml. Những thay đổi trong tế bào bao gồm sự kết tập ribosom, những thay đổi hệ lưới ở trong bào tương, màng nhân và ti lạp thể. Chất chuyển hóa có hoạt tính dihydroartemisinin gây ra những thay đổi về hình thái của màng ký sinh trùng là do tác dụng của gốc tự do, nồng độ tối thiểu ức chế khoảng 20 nanogam/ml. Một trong những vấn đề chính của artemether và nhóm artemisinin nói chung là tỷ lệ tái phát cao, trong vòng 1 tháng sau khi điều trị. Artemether thường được kết hợp với lumefantrin, một diclorobenzylidin để làm tăng hiệu quả điều trị sốt rét chưa có biến chứng do chủng *P. falciparum*.

Dược động học

Artemether có thể dùng đường uống hoặc tiêm bắp. Sau khi uống, artemether hấp thu nhanh, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 2 - 3 giờ, nhưng nếu tiêm bắp thì phải 4 - 9 giờ, thường trong vòng 6 giờ. Một số trường hợp thuốc hấp thu chậm và thất thường, thời gian đạt nồng độ đỉnh có thể tới 18 giờ hoặc lâu hơn. Artemether liên kết với protein huyết tương là 95%. Sau khi tiêm bắp, artemether chiếm ưu thế, trái lại sau khi uống,

dihydroartemisin chiếm ưu thế trong huyết tương. Artemether bị thủy phân nhanh trong cơ thể thành chất chuyển hóa có hoạt tính là dihydroartemisinin, rồi bị chuyển hóa tiếp thông qua enzym cytochrom P₄₅₀ CYP3A4 và thai trừ qua nước tiểu. Thời gian bán thai khoảng 1 giờ. Khi tiêm bắp thời gian thai trừ kéo dài hơn vì thuốc vẫn tiếp tục hấp thu cùng với thai trừ.

Các chất chuyển hóa khác của artemether là 3-alpha-hydroxydeoxy dihydroartemisinin, 2-alpha-hydroxyartemether và 9-alpha-hydroxyartemether. Sau khi tiêm tĩnh mạch artemether cho chuột, thấy một lượng đáng kể chất này trong não, chứng tỏ thuốc đi qua được hàng rào máu - não. Điều này có thể có liên quan đến tác dụng của artemether đối với sốt rét não. Dữ liệu của 19 công trình nghiên cứu lâm sàng kể từ năm 1982 tới gần đây đã được xem xét. Những nghiên cứu này bao gồm 812 người bệnh sốt rét do *P. falciparum* với mức độ nặng nhẹ khác nhau. Artemether có tác dụng cắt sốt nhanh với thời gian dao động trong khoảng 17 - 47 giờ (trung bình là 24 giờ). Trong 14 nghiên cứu, thời gian hết sốt ở người bệnh sốt rét không có biến chứng (17 - 30 giờ, trung bình là 22 giờ) nhanh hơn so với 5 nghiên cứu với sốt rét nặng (30 - 84 giờ, trung bình là 43 giờ). Không có biểu hiện độc tại chỗ hoặc toàn thân.

Có 2 nghiên cứu ngẫu nhiên, đã so sánh artemether tiêm bắp với cloroquin tiêm bắp hoặc quinin tiêm tĩnh mạch điều trị sốt rét có biến chứng ở trẻ em. Trong nghiên cứu đầu, artemether (liều khởi đầu 3,2 mg/kg, sau đó 1,6 mg/kg mỗi ngày cho tới khi tinh táo) có thời gian hôn mê (8 giờ) và sạch ký sinh trùng (28 giờ) ngắn hơn so với quinin (thời gian hôn mê 14 giờ, thời gian sạch ký sinh trùng 48 giờ), tỷ lệ tử vong ngang nhau. Ở nghiên cứu thứ 2, artemether (liều khởi đầu 4 mg/kg, sau đó 2 mg/kg mỗi ngày) cũng giảm được thời gian sạch ký sinh trùng so với cloroquin (37 giờ so với 48 giờ) trong số 30 trẻ em sốt rét mức độ vừa phải. Ở nhóm trẻ em điều trị artemether, tỷ lệ tử vong là 10% (2/22) ít hơn so với nhóm điều trị cloroquin có tỷ lệ tử vong là 27% (6/22). Không có độc tính được ghi nhận ở cả hai nhóm.

Chỉ định

Artemether được chỉ định để điều trị sốt rét do tất cả các loại *Plasmodium*, kể cả sốt rét nặng do các chủng *P. falciparum* kháng nhiều loại thuốc. Artemether là thuốc có hiệu quả tốt trong điều trị sốt rét, nhưng chỉ nên dùng artemether khi các thuốc chống sốt rét khác không có tác dụng và phải dùng đủ liều.

Giống như artemisinin, artemether cần phải dùng đủ liều và phải phối hợp điều trị với thuốc khác để tránh kháng thuốc và tránh tái phát.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với artemether hoặc các thành phần của thuốc.

Thận trọng

Artemether cũng như các dẫn chất khác của artemisinin thường dung nạp tốt, tuy đã có báo cáo thuốc có thể gây rối loạn tiêu hóa (gồm có buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng), ngứa, phát ban, chóng mặt, đau đầu, ù tai, giảm bạch cầu đa nhân trung tính, tăng trị số enzym gan, và điện tâm đồ bất thường gồm có khoảng QT kéo dài. Một số chế phẩm dẫn chất của artemisinin chứa dầu vùng, nhưng rất ít khi gây phản ứng dị ứng.

Phải thận trọng khi dùng phối hợp các dẫn chất của artemisinin với các thuốc chống sốt rét khác có khả năng kéo dài khoảng QT.

Thời kỳ mang thai

Kinh nghiệm trên người còn hạn chế, đặc biệt là 3 tháng đầu của thai kỳ. Không có những tác dụng phụ có ý nghĩa ở 23 trẻ sinh ra của những bà mẹ đã dùng artemether trong giai đoạn 16 - 38 tuần của thai kỳ. Kết quả nghiên cứu ở 28 phụ nữ mang thai ở Đông Sudan, trong đó có 1 trường hợp đang trong 3 tháng đầu mang thai,

12 trường hợp ở 3 tháng giữa thời kỳ mang thai và 15 trường hợp mang thai ở ba tháng cuối bị sốt rét đã kháng cloroquin, quinin, được điều trị với artemether bằng đường tiêm bắp. Một trẻ được sinh ra ở tuần thứ 32 nhưng chết sau đó 6 giờ, tất cả các trẻ được sinh ra đều tháng bình thường và không có bất cứ dị tật bẩm sinh nào. Vì vậy thuốc có thể dùng cho người mang thai bị sốt rét thể não hoặc sốt rét có biến chứng ở những vùng có *P. falciparum* kháng nhiều loại thuốc.

Tổ chức y tế thế giới khuyến cáo, ở dạng tiêm, artemether là lựa chọn thứ hai sau artesunate trong điều trị sốt rét cho phụ nữ đang mang thai ở 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Còn chưa biết thuốc vào sữa mẹ đến mức nào. Tuy nhiên nên ngừng cho trẻ bú, nếu mẹ đang điều trị bằng artemether.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dùng tổng liều 700 mg không thấy có tác dụng phụ. Hàng triệu người đã dùng artemether, nhưng không thấy tác dụng có hại nghiêm trọng. Đã có báo cáo về những thay đổi các thông số xét nghiệm, như giảm hồng cầu lưỡi, tăng transaminase và thay đổi trên điện tâm đồ (như nhịp tim chậm và блок nhĩ thất cấp I). Tuy nhiên, những thay đổi này chỉ thoáng qua.

Ở liều cao có thể xảy ra đau bụng, buồn nôn, nôn, ỉa chảy và ù tai, nhưng cũng chỉ thoáng qua. Chưa thấy có độc tính trên thần kinh ở người.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Điều trị triệu chứng nếu thấy cần thiết.

Liều lượng và cách dùng

Chỉ dùng cho người lớn và trẻ em trên 6 tháng tuổi.

Sốt rét chưa có biến chứng: Dùng thuốc uống. Viên thuốc có thể nhai rồi nuốt mà không có vị khó chịu.

Ngày 1: 5 mg/kg/ngày, 1 lần/ngày.

Ngày 2: 2,5 mg/kg/ngày, 1 lần/ngày và thêm mefloquine base 15 - 25 mg/kg thể trọng.

Ngày 3: 2,5 mg/kg/ngày, 1 lần/ngày.

Một cách điều trị khác: Artemether được uống cùng với lumefantrin, tổng 6 liều, bắt đầu ngay sau khi chẩn đoán và các liều kế tiếp sau 8, 24, 36, 48 và 60 giờ.

Người lớn và trẻ em trên 34 kg: Artemether 80 mg và lumefantrin 480 mg.

Trẻ em từ 5 - 14 kg: Artemether 20 mg và lumefantrin 120 mg.

Trẻ em từ 15 - 24 kg: Artemether 40 mg và lumefantrin 240 mg.

Trẻ em từ 25 - 34 kg: Artemether 60 mg và lumefantrin 360 mg.

Sốt rét nặng hoặc có biến chứng, cần kéo dài thời gian điều trị đến 7 ngày.

Cách 1: Ngày 1: Tiêm bắp 3,2 mg/kg/ngày; 4 ngày tiếp theo: 1,6 mg/kg/ngày.

Cách 2: Ngày 1: Tiêm bắp 3,2 mg/kg/ngày. Sau đó mỗi ngày tiêm bắp 1,6 mg/kg cho đến khi người bệnh uống thuốc được thì chuyển sang uống một thuốc chống sốt rét có tác dụng hoặc tiêm cho đến 7 ngày là tối đa.

Artemether dù uống hay tiêm cũng chỉ dùng ngày 1 lần. Khi tiêm cho trẻ em, nên dùng bơm tiêm tuberculin 1 ml, vì lượng thuốc tiêm ít.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp các dẫn chất của artemisinin với các thuốc kéo dài khoảng QT.

Artemisinin được coi là một chất ức chế mạnh isoenzym CYP1A2 của cytochrome P450, nên có thể tương tác với các thuốc được chuyển hóa thông qua enzym này (như theophyllin). Trái lại,

artemisinin lại được coi là một chất kích thích CYP2A6, tuy vậy, ý nghĩa lâm sàng chưa rõ ràng.

Nước ép bưởi: Sinh khả dụng của artemether qua đường uống có thể tăng khi uống cùng với nước ép bưởi.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc viên: Cần bảo quản ở nơi mát, khô, trong bao bì, tránh ánh sáng.

Thuốc tiêm: Cần tránh ánh sáng, tránh nóng, bảo quản ở nhiệt độ phòng. Nếu để lâu ở nhiệt độ lạnh, có thể kết tủa, nhưng lại có thể tan nếu để lại ở nhiệt độ phòng. Còn nếu kết tủa không tan lại hoàn toàn, phải vứt bỏ.

Quá liều và xử trí

Điều trị triệu chứng nhiễm độc cấp ở các phòng cấp cứu chuyên khoa. Hiện vẫn chưa có thuốc giải độc đặc hiệu.

Thông tin qui chế

Artemether có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Artemether thuộc danh mục tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Cục Quản lý Dược đã có Công văn số 7873/QLD-CL ngày 24/5/2013 yêu cầu ngừng sử dụng các thuốc uống dạng đơn chất chứa artemisinin hoặc các dẫn xuất của artemisinin.

Tên thương mại

Artesiane.

ARTEMISININ

Để tránh tình trạng kháng thuốc, Cục Quản lý Dược đã yêu cầu ngừng sử dụng các thuốc uống dạng đơn chất chứa artemisinin hoặc các dẫn xuất của artemisinin (xem Thông tin qui chế). Các thông tin về chế phẩm dạng uống đơn chất chứa artemisinin dưới đây có tính chất tham khảo.

Tên chung quốc tế: Artemisinin.

Mã ATC: P01BE01.

Loại thuốc: Thuốc chống sốt rét.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén, viên nang cứng 250 mg;

Viên đạn 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Artemisinin là thuốc chống sốt rét, được phân lập từ cây Thanh cao hoa vàng (*Artemisia annua* L.), họ Cúc (Asteraceae). Thuốc có hiệu quả cao, thậm chí cả với ký sinh trùng sốt rét *Plasmodium falciparum* đã kháng cloroquin. Khác với các thuốc chống sốt rét hiện đang dùng có cấu trúc dị vòng chứa nitrogen, artemisinin là một sesquiterpen lacton có cầu nối endoperoxid. Cầu nối này rất quan trọng đối với tác dụng chống sốt rét của thuốc. Artemisinin có tác dụng mạnh diệt thể phân liệt, nhưng thực tế không có tác dụng trên thể ngoại hồng cầu, thể thoá trùng và thể giao tử.

Thuốc tập trung chọn lọc vào tế bào nhiễm ký sinh trùng và ức chế chọn lọc, riêng biệt enzym PfAT-Pase6 của ký sinh trùng. Cầu nối endoperoxid của sesquiterpen lacton trong phân tử artemisinin và dẫn xuất tạo phức với ion sắt (II) sinh ra gốc tự do có carbon trung tâm liên kết chọn lọc với PfATP6. Desoxyartemisinin không có cầu nối endoperoxid, không ức chế PfATPase6 nên không có tác dụng diệt ký sinh trùng sốt rét. Cơ chế tác dụng của artemisinin và dẫn chất không liên quan đến cơ chế phản ứng với haem như cloroquin. Trong nhiều thử nghiệm lâm sàng tại Trung Quốc và Việt Nam, so

sánh artemisinin với nhiều thuốc sốt rét khác, kết quả cho thấy với artemisinin thời gian cắt sốt và thời gian sạch ký sinh trùng trong máu nhanh hơn so với cloroquin, quinin, mefloquin hoặc phối hợp mefloquin/sulphadoxin/pyrimethamin ở người bệnh sốt rét do *P. falciparum* không biến chứng. Kết quả rõ nhất là với sốt rét do *P. falciparum* kháng cloroquin và biến chứng thể não cả ở người lớn và trẻ em. Ở 141 người bệnh thể não điều trị dùng uống qua ống thông hoặc tiêm bắp, tỷ lệ tử vong là 7%. Một nghiên cứu tương tự ở trẻ em dưới 15 tuổi, thấy tỷ lệ tử vong là 9%. Những tỷ lệ này thấp hơn so với tỷ lệ được báo cáo trong một số nghiên cứu khác sử dụng cloroquin hoặc quinin.

Một trong những vấn đề chủ yếu của artemisinin và dẫn xuất là tỷ lệ tái phát cao trong vòng một tháng sau khi điều trị, nên có khuynh hướng phối hợp với mefloquin để tránh tái phát sớm.

Dược động học

Artemisinin có thể dùng uống hoặc đặt hậu môn. Sau khi uống, artemisinin hấp thu nhanh, nồng độ đỉnh đạt được trong huyết tương trong vòng 3 giờ. Sự hấp thu qua trực tràng của hỗn dịch trong nước kém và thay đổi so với dùng uống hoặc tiêm bắp dung dịch dầu. Sau khi đặt hậu môn, liều 10 mg/kg ở người, nồng độ trong máu của artemisinin là 8,6 nanogam/ml sau 30 phút, và đạt tới nồng độ tối đa trong máu khoảng 110 nanogam/ml 6 giờ sau khi dùng thuốc. Sau khi tiêm bắp, artemisinin hấp thu chậm hơn chút ít so với khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch, thời gian bán thải là 3,85 - 5,38 giờ. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khoảng 2 giờ sau khi dùng. Sau khi tiêm tĩnh mạch artemisinin cho chuột, thấy một lượng đáng kể chất này trong não, chứng tỏ thuốc đi qua được hàng rào máu - não. Điều này có thể minh chứng cho tác dụng của artemisinin đối với sốt rét thể não.

Artemisinin liên kết mạnh với protein huyết tương và với hồng cầu (hemoglobin). Sự liên kết với protein huyết tương ở người là 64%. Thuốc phân bố rất rộng vào cơ thể với thể tích phân bố ở chuột cống trắng là 1,1 lít/kg. Thực nghiệm cho thấy gan là nơi chuyển hóa chính của artemisinin. Artemisinin bị thủy phân nhanh trong cơ thể thành chất chuyển hóa còn hoạt tính là dihydroartemisinin (arterimol). Artemisinin chuyển hóa thành chất không hoạt tính thông qua enzym cytocrom P₄₅₀ CYP2B6 và các enzym khác. Người uống artemisinin sẽ cho 4 chất chuyển hóa là deoxyartemisinin, deoxydihydroartemisinin, dihydroxydihydroartemisinin và một chất được gọi là crystal - 7 có thể phân lập được ở nước tiểu. Các chất này đều không có nhóm peroxid và đều không còn hoạt tính trên ký sinh trùng. 80% liều dùng được thải qua phân và nước tiểu trong vòng 24 giờ. Sau khi tiêm tĩnh mạch cho chuột cống trắng và thỏ, thời gian bán thải trong huyết tương của artemisinin khoảng 30 phút, còn của dihydroartemisinin là 5 - 21 giờ. Chỉ một lượng rất nhỏ artemisinin được thải nguyên dạng qua nước tiểu.

Chỉ định

Điều trị sốt rét do tất cả các loại *Plasmodium*, kể cả sốt rét nặng do chủng *P. falciparum* đa kháng. Artemisinin có hiệu quả trong điều trị sốt rét, nhưng chỉ dùng khi các thuốc chống sốt rét khác không có tác dụng và phải dùng đủ liều. Artemisinin và dẫn chất nên kết hợp điều trị với thuốc khác để tránh tái phát.

Để tránh kháng thuốc, không dùng dạng thuốc uống astemisinin đơn thành phần.

Chống chỉ định

Chưa được biết rõ.

Thận trọng

Chưa thấy có báo cáo về vấn đề này. Tuy vậy, vẫn cần thận trọng khi dùng.

Thời kỳ mang thai

Số liệu nghiên cứu ở người mang thai còn hạn chế, đặc biệt trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Kết quả nghiên cứu trên 123 người mang thai 3 tháng đầu dùng artemisinin, không thấy tác dụng không mong muốn ở người mẹ cũng như sức khỏe của bào thai và trẻ sơ sinh. Nghiên cứu 1 500 người mang thai được 16 - 38 tuần dùng artemisinin, trẻ đẻ ra không thấy có tác dụng phụ có hại. Do đó, có thể dùng artemisinin cho người mang thai bị sốt rét thể não hoặc sốt rét có biến chứng ở vùng mà *P.falciparum* đã kháng nhiều thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Hiện còn chưa biết thuốc có tiết vào sữa mẹ hay không. Tuy nhiên, nên ngừng cho trẻ bú khi đang phải điều trị bằng artemisinin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hàng triệu người đã dùng artemisinin, nhưng chưa thấy có khuyến cáo về các phản ứng có hại nghiêm trọng. Các tác dụng có hại thường là nhẹ và thoáng qua, gồm tác hại trên hệ tiêu hóa (như buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy), nhức đầu, chóng mặt, hoa mắt, giảm hồng cầu lười, giảm bạch cầu, tăng men gan, đặc biệt là sau khi uống. Những cơn sốt ngắn do thuốc cũng đã được báo cáo trong một vài nghiên cứu. Dùng đường hậu môn, người bệnh có thể bị đau mót, đau bụng và tiêu chảy.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Điều trị triệu chứng nếu thấy cần thiết.

Liều lượng và cách dùng

Viên nén: Viên thuốc có thể nhai và nuốt mà không có vị khó chịu.

Liều người lớn và trẻ trên 6 tháng như sau:

Ngày 1: 25 mg/kg, dùng một lần duy nhất.

Ngày 2: 12,5 mg/kg, dùng một lần duy nhất cộng với mefloquin dạng base 15 - 25 mg/kg.

Ngày 3: 12,5 mg/kg, dùng một lần duy nhất.

Ở Việt Nam, liều artemisinin cho người lớn như sau: Ngày 1: 1 000 mg (4 viên) chia làm 2 lần. Sau đó 500 mg/ngày, trong 4 ngày liên tiếp.

Viên đạn: Người lớn: Ngày 1: 1250 mg chia làm hai lần. Sau đó 750 mg/ngày, trong 2 - 3 ngày liên tiếp.

Nếu bị sốt rét nặng, có thể kéo dài đợt điều trị đến 7 ngày. Thường dùng artemisinin khi các thuốc chống sốt rét khác không có hiệu quả. Phải dùng đủ liều để chống kháng thuốc.

Tương tác thuốc

Artemisinin có thể phối hợp với các thuốc chống sốt rét khác, đặc biệt là với mefloquin hoặc với sulfadoxin và pyrimethamin; tác dụng hiệp đồng giữa artemisinin và mefloquin hoặc tetracyclin cả trên *in vitro* với *P.falciparum* và *in vivo* với *P.berghei*. Sự phối hợp giữa artemisinin với cloroquin hoặc cloroquin với pyrimethamin có tính chất đối kháng *in vitro* chống lại *P.falciparum*.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nơi mát, đồ đựng đầy nút kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Trong trường hợp quá liều, cần điều trị khẩn cấp theo triệu chứng nhiễm độc ở các phòng cấp cứu chuyên khoa. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu.

Thông tin quy chế

Cục Quản lý Dược đã có Công văn số 7873/QLD-CL ngày 24/5/2013 yêu cầu ngừng sử dụng các thuốc uống dạng đơn chất chứa artemisinin hoặc các dẫn xuất của artemisinin.

ARTESUNAT

Để tránh tình trạng kháng thuốc, Cục Quản lý Dược đã yêu cầu ngừng sử dụng thuốc uống dạng đơn chất chứa artemisinin hoặc các dẫn xuất của artemisinin (xem Thông tin quy chế). Các thông tin về chế phẩm dạng uống đơn chất chứa artesunat dưới đây có tính chất tham khảo.

Tên chung quốc tế: Artesunate.

Mã ATC: P01BE03.

Loại thuốc: Thuốc chống sốt rét.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 50 mg, 200 mg.

Bột thuốc pha tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch chứa 60 mg acid artesunic khan, kèm dung dịch pha tiêm natri bicarbonat 5%.

Viên đặt trực tràng 100 mg, 400 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Artesunat là dẫn chất bán tổng hợp của artemisinin, một sesquiterpen lacton được phân lập từ cây Thanh cao hoa vàng (*Artemisia annua* L.), họ Cúc (Asteraceae). Artesunat là muối natri của ester hemisuccinat của dihydroartemisinin, tan tốt trong nước nên được dùng để uống, đặt trực tràng, tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch, nhưng không ổn định ở pH trung tính hoặc pH acid nên phải pha thuốc ngay tại chỗ và dùng ngay.

Thuốc có tác dụng mạnh và nhanh diệt thể phân liệt trong máu đối với *Plasmodium vivax* và đối với cả hai *P.falciparum* nhạy cảm và kháng cloroquin. Thuốc chỉ có tác dụng đối với thể trong hồng cầu vô tính của *Plasmodium* (không tác dụng đối với thể ở giai đoạn ngoài hồng cầu).

Thuốc cũng có hoạt tính diệt giao tử bào, nhưng không tác động đến giai đoạn đầu và tiềm tàng của ký sinh trùng trong mô. Artesunat không giúp ích trong hóa dự phòng hoặc ngăn cản sốt rét tái phát. Cơ chế tác dụng của artesunat giống cơ chế tác dụng của artemisinin và các dẫn chất khác. Thuốc tập trung chọn lọc vào tế bào nhiễm ký sinh trùng và ức chế chọn lọc, riêng biệt enzym PfATPase6 của ký sinh trùng. Cầu nối endoperoxid của sesquiterpen lacton trong phân tử artesunat tạo phức với ion sắt (II) sinh ra gốc tự do có carbon trung tâm liên kết chọn lọc với PfATPase6, ức chế quá trình tổng hợp protein của ký sinh trùng. Desoxyartemisinin không có cầu nối endoperoxid, không ức chế PfATPase6 nên không có tác dụng diệt ký sinh trùng sốt rét.

Trong thử nghiệm lâm sàng so sánh ngẫu nhiên lợi ích của artesunat và quinin ở Đông Nam Á trên 1461 bệnh nhân sốt rét trong đó có 202 bệnh nhân trẻ em dưới 15 tuổi, kết quả cho thấy nhóm được điều trị bằng artesunat làm giảm tỷ lệ chết 34,7% so với nhóm điều trị bằng quinin. Artesunat được khuyến cáo là lựa chọn điều trị các thể sốt rét khác nhau ở người lớn.

Để tránh tình trạng kháng thuốc, Cục Quản lý Dược đã yêu cầu ngừng sử dụng các thuốc uống dạng đơn chất chứa artemisinin hoặc các dẫn xuất của artemisinin. Vì vậy artesunat không dùng dưới dạng thuốc uống đơn chất.

Dược động học:

Artesunat được dùng đường uống, tiêm bắp hoặc đặt trực tràng. Thuốc hấp thu nhanh sau khi uống, đặt hoặc tiêm bắp, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương tương ứng là 1,5 giờ, 2 giờ và 0,5 giờ. Artesunat bị chuyển hóa nhanh hầu như toàn bộ trong cơ thể thành chất chuyển hóa có hoạt tính là dihydroartemisinin, rồi bị chuyển hóa tiếp thông qua enzym cytochrome P₄₅₀ CYP3A4 và thải trừ qua nước tiểu. Khi tiêm tĩnh mạch thời gian bán thải khoảng 45 phút.

Chỉ định

Điều trị sốt rét do tất cả các loại *Plasmodium*, kể cả sốt rét nặng do chủng *P.falciparum* đa kháng. Artesunat có hiệu quả trong điều trị sốt rét, nhưng chỉ dùng khi các thuốc chống sốt rét khác không có tác dụng và phải dùng đủ liều.

Giống như artemisinin, artesunat cần phải dùng đủ liều và phối hợp điều trị với thuốc khác để tránh tái phát. Artesunat thường kết hợp với amodiaquin, hoặc mefloquin, hoặc sulfadoxin - pyrimethamin tùy theo mức độ kháng thuốc của thuốc phối hợp và tùy theo vùng.

Chống chỉ định

Quá mẫn với artesunat hoặc các thành phần của thuốc.

Thận trọng

Chưa thấy có báo cáo về vấn đề này. Tuy vậy, vẫn cần thận trọng khi dùng.

Cần thận trọng khi có tiền sử mẫn cảm, tác dụng phụ khi dùng các dẫn chất khác của artemisinin. Thận trọng với người bệnh gan, tiền sử động kinh hoặc các biểu hiện thần kinh khác. Artersunat có thể gây QT kéo dài trên điện tim đồ, nên thận trọng khi người bệnh có rối loạn nhịp tim hoặc bệnh tim khác. Cần thận trọng khi sử dụng điều trị sốt rét do *P.vivax* để giảm thiểu kháng thuốc.

Thời kỳ mang thai

Sốt rét đặc biệt nguy hiểm trong thời kỳ mang thai và thường gây nhiều biến chứng và tác dụng không mong muốn trong quá trình điều trị bệnh. Sốt rét trong thời kỳ mang thai gây thiếu máu, giảm đường huyết, phù phổi, sảy thai, sinh non đối với người mẹ, gây sốt rét bẩm sinh, trẻ thiếu cân, chết non với trẻ.

Số liệu nghiên cứu ở người mang thai còn hạn chế, đặc biệt trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Giống các thuốc điều trị sốt rét được coi là an toàn trong 3 tháng đầu của thai kỳ như quinin, cloroquin, clindamycin và proguanil, artesunat có thể được dùng điều trị sốt rét trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Sốt rét thể *falcifarum* chưa biến chứng được điều trị với quinin và clindamycin trong 7 ngày mà không có hiệu quả thì artesunat phối hợp với clindamycin được sử dụng điều trị thay thế.

Tổ chức y tế thế giới (WHO) khuyến cáo, artesunat là lựa chọn điều trị đầu tiên, thứ hai là artemether trong điều trị sốt rét ác tính thể *falcifarum* từ tháng thứ 4 của thai kỳ. Artesunat được coi là sự lựa chọn trong điều trị sốt rét trong 3 tháng đầu của thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Hiện còn chưa biết thuốc có tiết vào sữa mẹ hay không. Tuy nhiên, nên ngừng cho trẻ bú khi đang phải điều trị bằng artesunat.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Cũng giống như artemisinin, chưa thấy có khuyến cáo về các phản ứng có hại nghiêm trọng gây ra bởi artesunat. Các tác dụng có hại thường là nhẹ và thoáng qua, gồm tác hại trên hệ tiêu hóa (như buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy), nhức đầu, chóng mặt, hoa mắt, giảm hồng cầu lười, giảm bạch cầu, tăng men gan, đặc biệt là sau khi uống. Những cơn sốt ngắn do thuốc cũng đã được báo cáo trong một vài nghiên cứu. Dùng đường hậu môn, người bệnh có thể bị đau mót, đau bụng và tiêu chảy.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Điều trị triệu chứng nếu thấy cần thiết.

Liều lượng và cách dùng

Artesunat thường được sử dụng kết hợp với các thuốc kháng sốt rét khác như amodiaquin, mefloquin, hoặc pyrimethamin - sulfadoxin với liều uống cho người lớn và trẻ em 4 mg/kg/ngày, ngày 1 lần, trong 3 ngày.

Liều tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch cho người lớn và trẻ em 2,4 mg/kg tiêm lặp lại sau 12 giờ và sau đó mỗi ngày tiêm 1 lần, liều 2,4 mg/kg. Với trẻ nhỏ hơn 5 tuổi, sử dụng viên đặt đơn liều 10 mg/kg trọng lượng cơ thể.

Artesunat kết hợp điều trị với các thuốc điều trị sốt khác:

Artesunat kết hợp với amodiaquin: Viên nén kết hợp 25/67,5 mg; 50/135 mg; hoặc 100/270 mg của artesunat và amodiaquin, liều mong muốn artesunat 4 mg/kg/lần/ngày và amodiaquin 10 mg/kg/lần/ngày, trong 3 ngày. Liều điều trị từ 2 - 10 mg/kg/ngày với artesunat và 7,5 - 15 mg/kg/liều với amodiaquin.

Artesunat kết hợp với mefloquin: Viên nén kết hợp 50 mg artesunat và 250 mg mefloquin base, liều mong muốn artesunat 4 mg/kg/lần/ngày, trong 3 ngày và mefloquin 25 mg/kg chia làm 2 ngày (15 mg/kg và 10 mg/kg) hoặc chia làm 3 ngày (mỗi ngày một lần 8,3 mg/kg/ngày trong 3 ngày). Liều điều trị artesunat từ 2 - 10 mg/kg/liều/ngày và mefloquin từ 7 - 11 mg/kg/liều/ngày.

Artesunat kết hợp sulfadoxin - pyrimethamin: Viên nén chứa artesunat 50 mg và viên nén chứa sulfadoxin 500 mg và pyrimethamin 25 mg. Liều mong muốn artesunat 4 mg/kg/ngày một lần duy nhất trong ngày × 3 ngày và sulfadoxin - pyrimethamin 25/1,25 mg/kg trong ngày đầu tiên. Liều điều trị artesunat 2 - 10 mg/kg/ngày và 25 - 70/1,25 - 3,5 mg/kg sulfadoxin - pyrimethamin.

Artesunat kết hợp với tetracyclin hoặc doxycyclin hoặc clindamycin: Với liều điều trị artesunat 2 mg/kg/lần/ngày kết hợp với tetracyclin 4 mg/kg/4 lần/ngày, hoặc doxycyclin 3,5 mg/kg/lần/ngày, hoặc clindamycin 10 mg/kg/2 lần/ngày.

Tất cả các dạng kết hợp điều trị này nên điều trị trong 7 ngày.

Nếu bị sốt rét nặng, có thể kéo dài đợt điều trị đến 7 ngày. Thường dùng artesunat khi các thuốc chống sốt rét khác không có hiệu quả. Điều trị sốt rét ác tính (rất nặng): Phải tiêm tĩnh mạch ngay liều 2,4 mg/kg hoặc tiêm bắp, lặp lại sau 12 giờ, sau đó mỗi ngày tiêm 1 lần liều 2,4 mg/kg. Sau đó điều trị đủ liều bằng một liệu pháp phối hợp với clindamycin hoặc doxycyclin.

Tương tác thuốc

Có hiệp đồng tác dụng giữa artesunat với các thuốc kháng sốt rét khác như amodiaquin, mefloquin, sulfadoxin - pyrimethamin cả trên *in vitro* và *in vivo* với *P.falciparum*.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nơi mát, đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Trong trường hợp quá liều, cần điều trị khẩn cấp theo triệu chứng nhiễm độc ở các phòng cấp cứu chuyên khoa. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu.

Thông tin quy chế

Artesunat 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.

Cục Quản lý Dược đã có Công văn số 7873/QLD-CL ngày 24/5/2013 yêu cầu ngừng sử dụng các thuốc uống dạng đơn chất chứa artemisinin hoặc các dẫn xuất của artemisinin.

ASPARAGINASE

Tên chung quốc tế: Asparaginase

Mã ATC: L01X X02

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ 10 000 đơn vị quốc tế (đvqt) dưới dạng bột hoặc thành khối đông khô hình cái nút, màu trắng đã tiệt khuẩn, rất dễ tan trong

nước. Mỗi lọ còn chứa 80 mg manitol là một thành phần không có hoạt tính.

1 dvqt của L-asparaginase tương đương với lượng enzym gây ra 1 micromol amoniac trong 1 phút từ L-asparagin trong điều kiện chuẩn (37 °C).

Dược lý và cơ chế tác dụng

L-asparaginase là đồng phân quay trái của một protein phân tử lượng lớn, chiết từ *Escherichia coli* và các vi khuẩn khác. Enzym này thủy phân asparagin là một acid amin thiết yếu trong huyết thanh, do đó làm mất đi một yếu tố cần thiết để tổng hợp protein của các tế bào lympho ác tính nhạy cảm. Trong bệnh bạch cầu cấp, đặc biệt bệnh bạch cầu cấp dòng lympho, tế bào ác tính phải phụ thuộc vào nguồn asparagin từ bên ngoài để tồn tại; còn các tế bào bình thường lại có thể tổng hợp được asparagin và do đó bị ảnh hưởng ít hơn khi thiếu asparagin do điều trị asparaginase. Tuy nhiên, gần đây người ta thấy có rất nhiều mô bình thường nhạy cảm với asparaginase và có thể gây ra nhiễm độc với nhiều mức độ khác nhau. Ngoài ra, các tế bào bạch cầu bệnh ở người có thể nhanh chóng kháng thuốc do xuất hiện các dòng có chứa asparaginase synthetase. Đây cũng là lý do người ta thường dùng thuốc dạng kết hợp với các hóa chất khác.

Dược động học

Sau khi tiêm bắp, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 14 đến 24 giờ và chỉ bằng 50% nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khi tiêm tĩnh mạch. Thuốc phân bố không đáng kể ở bên ngoài khoang mạch máu, thải trừ qua mật và nước tiểu rất ít. Sự thải trừ thuốc không bị ảnh hưởng bởi tuổi, chức năng thận hoặc chức năng gan. Asparaginase vẫn còn phát hiện được trong huyết thanh 13 - 22 ngày sau khi dùng. Nửa đời của asparaginase thay đổi từ 8 đến 30 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch và không phụ thuộc vào liều dùng, giới tính, tuổi, diện tích bề mặt cơ thể, mức độ bệnh, chức năng gan hoặc thận. Nửa đời của asparaginase sau khi tiêm bắp là 39 đến 49 giờ. Thể tích phân bố biểu kiến là 4 - 5 lít/kg, khoảng 70 - 80% thể tích huyết tương. Trong dịch bạch huyết và dịch não tủy có phát hiện thấy asparaginase.

Chỉ định

Bệnh bạch cầu cấp (kể cả trường hợp bệnh bạch cầu mạn chuyển sang cấp), đặc biệt là bệnh bạch cầu cấp dòng nguyên bào lympho. U lympho ác tính, sarcom lympho. Thuốc chủ yếu được dùng phối hợp với các thuốc hóa trị liệu khác để tạo các đợt thuyên giảm ở trẻ em. L-asparaginase không nên dùng đơn độc trừ khi điều trị phối hợp không thích hợp. Không nên điều trị duy trì bằng thuốc này.

Chống chỉ định

Người bệnh có tiền sử mẫn cảm với L-asparaginase. Viêm tụt nặng hoặc có tiền sử viêm tụy, viêm tụy xuất huyết cấp. Người bệnh có tiền sử nghẽn mạch nặng, tiền sử chảy máu nặng trước khi được điều trị asparaginase.

Thận trọng

Asparaginase có thể gây ra những phản ứng dị ứng nặng, bao gồm cả sốc phản vệ và chết đột ngột. Hầu hết các phản ứng có hại của asparaginase đều có thể do sự thiếu hụt asparagin và glutamin, do đó dẫn đến giảm tổng hợp protein ở các mô. Nói chung, độc tính của asparaginase nặng hơn khi dùng thuốc hàng ngày so với dùng thuốc hàng tuần, ngoại trừ ở những trường hợp quá mẫn. Khi dùng kéo dài cần hết sức thận trọng vì có khả năng gây ra các phản ứng không mong muốn nghiêm trọng và kéo dài. Cần đặc biệt chú ý khi thấy xuất hiện nhiễm khuẩn hoặc xuất huyết, hoặc thấy các biểu hiện nặng hơn.

Cần chú ý khi dùng thuốc cho trẻ em và người còn sinh đẻ vì thuốc có tác động mạnh trên tuyến sinh dục. Cần thận trọng khi dùng cho người bệnh có rối loạn chức năng gan, thận, suy túy, nhiễm khuẩn và thủy đậu (có thể gây rối loạn toàn thân dẫn đến chết).

Asparaginase có tác dụng úc chế miễn dịch, do đó có thể dẫn đến nhiễm khuẩn. Độc tính do asparaginase ở người lớn thường nặng hơn ở trẻ em.

Thời kỳ mang thai

Các báo cáo ở người còn hạn chế, nhưng đã thấy asparaginase gây dị ứng ở động vật thí nghiệm, vì vậy không dùng cho người mang thai hoặc nghi là mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa xác định được an toàn trong thời gian cho con bú, vì vậy nếu dùng thuốc cần ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Asparaginase có thể gây phản ứng dị ứng, đôi khi đe dọa đến tính mạng. Thuốc cũng có thể làm thay đổi nồng độ đường huyết và có thể làm cho bệnh đái tháo đường nặng thêm. Đau bụng có thể là dấu hiệu của viêm tụy.

Các phản ứng dị ứng với asparaginase thường gặp và có thể xảy ra trong đợt điều trị đầu tiên và không thể đoán trước được nếu dựa vào nghiệm pháp tiêm trong da. Sốc phản vệ và chết, thậm chí ngay cả ở bệnh viện có người có kinh nghiệm theo dõi cũng đã xảy ra.

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: Sốt (12,2%), khó chịu (9,3%), nhức đầu và các phản ứng dị ứng (20 - 35%); bao gồm: sốt, phát ban, mày đay, đau khớp, giảm huyết áp, phù mạch, sốc phản vệ).

Da: Mày đay (5,6%), ban da, ban đỏ ráo rác.

Máu: Giảm fibrinogen (18,5%) và các yếu tố đông máu khác, giảm các yếu tố V, VIII và các yếu tố VII, IX, suy giảm nặng protein C, giảm antithrombin III. Giảm tiêu cầu (6,6%), thiếu máu (3,3%), dễ chảy máu (3,5%), giảm bạch cầu (4,6%).

Thân kinh trung ương: Mệt mỏi, sốt, ớn lạnh, trầm cảm, bồn chồn lo lắng, co giật (10 - 60%), ngủ lịm, ngủ gà, ngắn ngủ, lẩn lộn, hôn mê (25%).

Thận: Phù (3,3%), urê máu tăng (1%), có protein - niệu.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn (50 - 60%), chán ăn (20,9%), co cứng cơ bụng (70%), viêm tụy cấp (15%, có thể nặng hơn ở một số bệnh nhân), viêm dạ dày, viêm miếng.

Gan: Tăng bilirubin, AST và phosphatase kiềm. Giảm albumin (20,8%), tăng amoniac huyết (12,5%), giảm protein huyết (38,4%).

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng cholesterol huyết. Tăng đường huyết/không dung nạp glucose (10%). Tăng acid uric huyết.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Phản ứng phản vệ (Tiêm bắp làm giảm phản ứng phản vệ).

Chuyển hóa: Tăng insulin huyết, tăng amylase huyết thanh (0,3%).

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tiêu hóa: Viêm tụy xuất huyết, hoại tử đảo Langerhans.

Tác dụng khác: Suy thận cấp, giảm albumin, xuất huyết não, tắc mạch máu não, ảo giác, viêm tuyến mang tai, tăng đường huyết, gây huyết khối nặng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Chỉ được dùng asparaginase cho người bệnh ở bệnh viện, có sự theo dõi của thầy thuốc được đào tạo và có kinh nghiệm sử dụng các hóa trị liệu chữa ung thư, vì có thể gây ra các phản ứng nặng, kể cả phản ứng phản vệ và chết đột ngột.

Thầy thuốc phải chuẩn bị sẵn để xử lý phản ứng phản vệ mỗi lần dùng thuốc. Đối với từng người bệnh, thầy thuốc đều phải cân nhắc

cần thận về lợi ích do điều trị đạt được so với nguy cơ độc tính của thuốc.

Rối loạn đông máu, có thể gây biến chứng nặng như xuất huyết não, nhồi máu não, xuất huyết phổi, nên cần theo dõi thường xuyên fibrinogen, plasminogen, antithrombin III, và protein C trong khi điều trị. Nếu thấy kết quả bất thường, cần ngừng dùng thuốc hoặc giảm liều.

Tiêm L-asparaginase có thể gây các phản ứng nặng như suy giảm tuy xương, nên cần theo dõi chặt chẽ và thường xuyên các xét nghiệm máu và chức năng gan thận. Nếu thấy có bất thường cần có biện pháp thích hợp như giảm liều hoặc ngừng thuốc.

Thường xuyên xét nghiệm amylase huyết thanh để phát hiện sớm viêm tụy. Nếu xảy ra viêm tụy phải ngừng thuốc và không được dùng lại. Cần theo dõi glucose huyết trong quá trình điều trị vì có thể xảy ra tăng glucose huyết.

Phản ứng phản vệ có thể xảy ra ở bất kỳ liều nào, vì vậy cần có trang bị để hồi sức cấp cứu mỗi lần dùng thuốc và chăm sóc bệnh nhân trong vòng 1 giờ sau khi dùng thuốc. Thử nghiệm trong da và cách giải mẫn cảm không phải là các biện pháp hoàn toàn tin cậy có thể phòng ngừa được phản ứng phản vệ.

Thuốc có thể gây kích ứng khi tiếp xúc với bột hoặc dung dịch thuốc, vì vậy phải thận trọng khi thao tác. Cần tránh hít phải bột hoặc hơi, tránh tiếp xúc với da hoặc niêm mạc, đặc biệt là niêm mạc mắt. Nếu lỡ tiếp xúc với thuốc, phải rửa bằng một lượng lớn nước trong ít nhất 15 phút.

Liều lượng và cách dùng

Liều lượng thuốc có thể được tính theo diện tích da của cơ thể hoặc theo cân nặng. L-asparaginase thường được dùng cùng với các thuốc độc tế bào khác trong các công thức đa hóa trị cho bệnh bạch cầu cấp dòng lympho của cả người lớn và trẻ em, bệnh u lympho không Hodgkin...

Liều dùng theo đường tĩnh mạch trong một số công thức như sau: 6 000 đvqt/m²/liều x 3 lần/tuần; hoặc

1 000 đvqt/kg/ngày x 10 ngày; hoặc

Liều cao: 10 000 đvqt/m²/ngày x từ 3 đến 12 liều.

Liều cho đơn trị liệu (hiếm dùng) 200 đvqt/kg/ngày x 28 ngày.

Liều dùng theo đường tiêm bắp trong một số công thức như sau:

6 000 đvqt/m²/liều x 3 lần/tuần cho 6 đến 9 liều; hoặc

6 000 đvqt/m²/liều, cứ 3 ngày 1 liều cho từ 6 đến 9 liều;

Liều cao: 10 000 đvqt/m²/ngày x từ 3 đến 12 liều.

Liều thử test: được khuyến cáo làm trước liều đầu tiên hoặc trước ngày dùng lại thuốc sau một thời gian nghỉ. Dùng 0,1 ml của 20 đvqt/ml (2 đvqt) pha loãng tiêm trong da, theo dõi bệnh nhân trong vòng ít nhất là 1 giờ.

Một số cách khác hay được dùng phối hợp trong công thức đa hóa trị:

Tiêm bắp: 6 000 - 10 000 đvqt/m²/liều x 3 lần/tuần x 3 tuần.

Liều cao tiêm bắp 25 000 đvqt/m²/liều/tuần 1 lần x 9 liều.

Tiêm tĩnh mạch: 6 000 đvqt/m²/liều x 3 lần/tuần x 6 đến 9 liều hoặc 1 000 đvqt/kg/ngày x 10 ngày hoặc 200 đvqt/kg/ngày x 28 ngày.

Lưu ý: L-asparaginase cũng được dùng trong các phác đồ phối hợp khác. Nhưng cần nhớ là khi tiêm tĩnh mạch đồng thời hoặc ngay trước đợt dùng vincristin và prednisolon sẽ làm tăng độc tính. Thầy thuốc dùng một phác đồ nào cần biết rõ về lợi ích và nguy cơ của phác đồ đó. Số liệu lâm sàng còn chưa đủ để khuyến cáo dùng các phác đồ phối hợp cho người lớn, nhưng rõ ràng là độc tính khi dùng asparaginase ở người lớn cao hơn ở bệnh nhi.

Chỉ nên dùng L-asparaginase đơn độc trong những tình huống đặc biệt, khi phác đồ phối hợp không thích hợp do độc tính, do các yếu tố có liên quan đến người bệnh, hoặc trong các trường hợp bệnh trơ với thuốc khác.

Khi dùng asparaginase đơn độc cho người lớn và trẻ em, liều khuyến cáo là 200 đvqt/kg/ngày tiêm tĩnh mạch trong 28 ngày. Nhưng cũng có thể dùng asparaginase đơn độc theo những phác đồ khác. Các thầy thuốc dùng phác đồ nào đều phải nắm vững lợi ích và nguy cơ của phác đồ đó.

Người bệnh đã dùng 1 đợt L-asparaginase nếu điều trị lại, nguy cơ về các phản ứng quá mẫn thường tăng lên. Vì vậy chỉ nên cho dùng lại khi thấy lợi ích lớn hơn so với nguy cơ.

Cách giải mẫn cảm:

Giải mẫn cảm là cách điều trị để không gây ra mẫn cảm được tiến hành ở những người có phản ứng với asparaginase ở liều đầu tiên và người điều trị lại. Phương pháp tiến hành là cho liều asparaginase tăng dần với điều kiện có chuẩn bị đầy đủ để xử trí các phản ứng dị ứng cấp tính nếu xảy ra.

Có thể cho như sau: Bắt đầu dùng một liều 1 đvqt tiêm tĩnh mạch, sau đó cứ 10 phút lại tiêm 1 liều gấp đôi (nếu không có phản ứng xảy ra) cho đến khi đạt tổng liều bằng liều cần dùng cho ngày hôm đó.

Tương tác thuốc

Dùng L-asparaginase tiêm tĩnh mạch đồng thời hoặc trước đợt điều trị vincristin và prednisolon có thể làm tăng độc tính.

Asparaginase có thể làm giảm hoặc làm mất tác dụng của methotrexat trên các tế bào ác tính. Sự mất tác dụng của methotrexat còn kéo dài chừng nào asparagin vẫn bị thủy phân do asparaginase, vì tác dụng của methotrexat cần phải có asparagin để sao chép tế bào.

Asparaginase làm giảm độ thanh thải của vincristin.

Asparaginase ảnh hưởng đến kết quả thử nghiệm chức năng giáp trạng vì thuốc làm giảm nhanh và rõ nồng độ globulin liên kết với thyroxin trong huyết thanh trong vòng 2 ngày sau liều dùng đầu tiên. Nồng độ này trở lại trị số trước khi điều trị trong 4 tuần sau liều asparaginase cuối cùng.

Asparaginase có thể làm tăng tác dụng của natalizumab, vắc xin virus sống.

Asparaginase có thể làm giảm tác dụng của vaccin virus chết.

Các thuốc sau có thể làm tăng tác dụng/dộc tính của asparaginase: Trastuzumab, prednisolon.

Các thuốc sau có thể làm giảm tác dụng của asparaginase: Echinacea.

Độ ổn định và bảo quản

Asparaginase cần bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8 °C. Thuốc không chứa chất bảo quản. Dung dịch đã pha chưa dùng cần bảo quản ở 2 - 8 °C và phải bỏ sau 8 giờ hoặc sớm hơn nếu dung dịch bị đặc. Thời gian bảo quản lọ chưa pha là 1 năm.

Dung dịch đã pha nếu tiếp xúc với nút cao su có thể bị biến tính, hình thành các sợi không tan.

Các chế phẩm thuốc tiêm của asparaginase cần được kiểm tra bằng mắt xem có bị vẩn đục hoặc bị biến màu trước khi dùng. Sau khi pha chế, dung dịch L-asparaginase phải trong suốt, không màu. Nếu dung dịch bị đặc, hoặc có chất lạ thì phải bỏ.

Để tiêm tĩnh mạch: Pha L-asparaginase với nước cất tiêm vô khuẩn hoặc dung dịch tiêm natri clorid. Thể tích cần pha là 5 ml cho 1 lọ 10 000 đvqt. Khi pha chế, lắc bình thường không làm mất hoạt tính của enzym. Dung dịch này có thể tiêm tĩnh mạch trực tiếp trong vòng 8 giờ sau khi pha. Để truyền tĩnh mạch, pha dung dịch thuốc với dung dịch tiêm natri clorid 9% hoặc dung dịch tiêm glucose 5%. Các dung dịch này nên được truyền trong vòng 8 giờ và chỉ dùng nếu trong suốt. Sau khi pha với dung dịch natri clorid 0,9% hoặc nước pha tiêm, dung dịch thu được có pH xấp xỉ 7,4. Enzym có hoạt tính ở pH 6,5 đến 8,0.

Đôi khi có một số lượng nhỏ các tiểu phân giống như sợi gelatin xuất hiện khi để yên dung dịch. Cần lọc qua lọc 5 micron trong khi

dùng để loại bỏ các tiêu phân này mà vẫn không mất hiệu lực. Hiệu lực giảm đi nếu dùng lọc 0,2 micron.

Để tiêm bắp: Pha thuốc được thực hiện bằng cách thêm 2 ml dung dịch tiêm natri clorid vào lọ 10 000 đvqt. Dung dịch đã pha chỉ nên dùng trong vòng 8 giờ và nếu dung dịch trong suốt. Thể tích tiêm mỗi chỗ không quá 2 ml.

Tương kỵ

Asparaginase tương kỵ với cao su, nếu tiếp xúc với cao su, thuốc bị biến tính.

Không được trộn dung dịch asparaginase với thuốc khác.

Quá liều và xử trí

Các triệu chứng sốc có thể xảy ra (thậm chí với liều thường dùng). Nếu có các triệu chứng như ý thức u ám, co giật, hạ huyết áp, rét run, sốt hoặc nôn, cần ngừng thuốc ngay và có biện pháp xử trí thích hợp.

Không có thuốc giải độc. Nếu có phản ứng phản vệ cần dùng ngay epinephrin, oxygen và tiêm tĩnh mạch corticosteroid. Có thể sử dụng insulin để điều trị tăng glucose máu.

ATAPULGIT

Tên chung quốc tế: Attapulgite.

Mã ATC: A07BC04.

Loại thuốc: Chất hấp phụ chống ia chảy.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 600 mg, 630 mg, 750 mg;

Gói bột 3 g atapulgite hoạt hóa;

Hỗn dịch uống: 600 mg trong 15 ml, 750 mg trong 15 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Atapulgite là hydrat nhôm magnesi silicat thiên nhiên, thành phần chủ yếu của một loại đất sét vô cơ có thành phần và lý tính tương tự như kaolin.

Atapulgite hoạt hóa (chứa trong hầu hết các chế phẩm có trên thị trường) là atapulgite được xử lý kỹ bằng nhiệt để tăng khả năng hấp thụ.

Atapulgite hoạt hóa được dùng làm chất hấp phụ trong ia chảy, có tác dụng bao phủ mạnh, bảo vệ niêm mạc ruột bằng cách trai thành một màng đồng đều trên khắp bề mặt niêm mạc. Atapulgite được giả định là hấp phụ nhiều vi khuẩn, độc tố và làm giảm mất nước. Nhưng Tổ chức y tế thế giới cho rằng những phát hiện này không có ý nghĩa rõ về mặt lâm sàng. Mặc dù atapulgite có thể làm thay đổi độ đặc và vẻ ngoài của phân, nhưng không có bằng chứng xác thực là thuốc này ngăn chặn được sự mất nước và điện giải trong ia chảy cấp.

Atapulgite không cần quang nên không cần ngừng điều trị khi làm các thủ thuật X-quang ở bụng. Thuốc không làm phân biến màu.

Dược động học

Atapulgite không hấp thu vào toàn hoàn. Thuốc được đào thải theo phân.

Chỉ định

Điều trị triệu chứng các bệnh đại tràng không đặc hiệu cấp và mạn tính có ia chảy, đặc biệt ia chảy kèm trướng bụng.

Hội chứng đại tràng kích thích.

Có thể sử dụng để điều trị hỗ trợ trong viêm loét đại tràng.

Chống chỉ định

Quá mẫn với atapulgite.

Không được dùng trong điều trị ia chảy cấp ở trẻ em (nếu chưa được bồi phụ nước và điện giải đầy đủ).

Bệnh gây hẹp, tắc đường tiêu hoá.

Thận trọng

Tính chất hấp phụ của atapulgite làm ảnh hưởng đến sự hấp thụ của một số thuốc ở đường ruột, ví dụ: Tetracyclin.

Không dùng quá 2 ngày, hoặc khi ia chảy kèm sốt, ia chảy phân có máu và chất nhầy, sốt cao. Nếu sau khi sử dụng quá 2 ngày vẫn ia chảy, cần hỏi ý kiến bác sĩ điều trị.

Khi dùng cho trẻ bị ia chảy kèm theo mất nước, trước tiên cần bồi phụ nước và điện giải bằng đường uống.

Không dùng cho trẻ em dưới 6 tuổi trừ trường hợp có sự theo dõi của bác sĩ, vì nguy cơ mất nước do ia chảy.

Dùng thận trọng ở người phình đại tràng vì nhu động đại tràng có thể bị thay đổi, gây u phân. Đôi với người bệnh đại tháo đường cần quan tâm đến hàm lượng glucose trong 1 gói thuốc (2,7 g/gói).

Thời kỳ mang thai

Atapulgite thường được coi là an toàn.

Thời kỳ cho con bú

Atapulgite thường được coi là an toàn.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Táo bón.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Nhôm được hấp thu vào cơ thể, gây thiếu hụt phospho, khi dùng thuốc kéo dài hoặc liều cao.

Liều lượng và cách dùng

Viên atapulgite và hỗn dịch atapulgite uống.

Liều thường dùng cho người lớn và thiếu niên:

Chống ia chảy: Uống 1,2 g đến 1,5 g mỗi lần đi phân lỏng; không vượt quá 9 g trong 24 giờ.

Liều thường dùng cho trẻ em:

Trẻ em dưới 6 tuổi: Không nên dùng trừ khi có chỉ dẫn của thầy thuốc.

Trẻ em từ 6 đến 12 tuổi: Uống 600 - 750 mg sau mỗi lần đi phân lỏng, không vượt quá 6 g trong 24 giờ.

Atapulgite gói (3 g).

Người lớn: 2 - 3 gói mỗi ngày (thường vào trước bữa ăn).

Trẻ em trên 10 kg cân nặng: 2 gói mỗi ngày. Nên trộn khô thuốc với đường trước khi cho nước để có vị ngọt.

Tương tác thuốc

Atapulgite gây cản trở hấp thu các thuốc khác. Nên uống cách nhau 2 - 3 giờ.

Quá liều và xử trí

Ngừng thuốc ngay và rửa dạ dày (nếu cấp). Chống táo bón.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, đựng trong bao bì kín.

Thông tin qui chế

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

Atapulgite hoạt hóa 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

Attagast; Diarrest; Meyerpulgit; New-Diatabs.

ATENOLOL

Tên chung quốc tế: Atenolol.

Mã ATC: C07AB03.

Loại thuốc: Thuốc chẹn chọn lọc thụ thể beta₁-adrenergic.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 25, 50 và 100 mg.

Thuốc tiêm tĩnh mạch: 5 mg/10 ml.

Dạng phối hợp: Viên nén 50 mg atenolol và 12,5 mg clorthalidon; 50 mg atenolol và 25 mg clorthalidon; hoặc 100 mg atenolol và 25 mg clorthalidon; hoặc 50 mg atenolol và 5 mg amlodipin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Atenolol là thuốc chẹn chọn lọc thụ thể beta₁-adrenergic, không có hoạt tính giao cảm nội tại và đặc tính ổn định màng tế bào. Cũng như các thuốc phong bế chẹn lọc thụ thể beta₁-adrenergic khác, liều thấp atenolol có tác dụng ức chế chẹn lọc thụ thể beta₁-adrenergic trên tim mà ít tác dụng trên mạch và cơ trơn khí quản. Ở liều cao hơn (trên 100 mg/ngày), tác dụng chẹn lọc này của atenolol sẽ giảm và thuốc sẽ phong bế cạnh tranh trên cả 2 thụ thể beta₁ và beta₂.

Bằng cách ức chế chẹn lọc thụ thể beta₁ trên tim, atenolol làm giảm cả tính điều nhịp lẫn tính co bóp của tế bào cơ tim. Tác dụng làm giảm tính điều nhịp ở nút xoang sẽ làm chậm nhịp xoang và tăng thời gian hồi phục (recovery time). Liều cao, atenolol có thể gây ngừng xoang, đặc biệt trên những bệnh nhân có bệnh lý về nút xoang (như hội chứng nút xoang yếu). Atenolol cũng làm giảm dẫn truyền nút nhĩ thất. Với các tác dụng trên thuốc làm giảm cung lượng tim và giảm tiêu thụ oxy cơ tim.

Atenolol được dùng để điều trị tăng huyết áp, đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim cấp, loạn nhịp thất và trên thất. Atenolol cũng được dùng để phòng ngừa chứng đau nửa đầu, hoặc kết hợp với benzodiazepin để kiểm soát hội chứng cai rượu cấp.

Dược động học

Atenolol tan chủ yếu trong nước, rất ít qua hàng rào máu - não nên ít gây rối loạn giấc ngủ hơn các thuốc chẹn beta tan trong lipid khác. Khoảng 50% liều dùng ở đường uống được hấp thu. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được trong vòng từ 2 - 4 giờ sau khi uống. Sinh khả dụng của atenolol xấp xỉ 45%, nhưng có sự khác nhau tới 3 - 4 lần giữa các bệnh nhân. Thể tích phân bố là 0,7 lít/kg. Atenolol chỉ được chuyển hóa một lượng nhỏ ở gan; dưới 10% của liều dùng được bài tiết là chất chuyển hóa. Khoảng 40 - 50% liều dùng được bài tiết qua thận dưới dạng không thay đổi, phần còn lại bài tiết qua phân. Nửa đời tác dụng của thuốc từ 6 - 7 giờ đối với người lớn có chức năng thận bình thường, nửa đời của thuốc ở trẻ em ngắn hơn (khoảng 4,6 giờ) và người cao tuổi có nửa đời của thuốc dài hơn. Nửa đời của thuốc trong huyết tương tăng lên đối với người có chức năng thận giảm và không bị ảnh hưởng bởi chức năng gan. Tuy nhiên, nồng độ của thuốc trong máu thường tăng theo tuổi. Tác dụng trên mạch và huyết áp duy trì được ít nhất 24 giờ sau khi uống. Thuốc có thể được loại trừ ra khỏi máu bằng thẩm phân máu.

Chỉ định

Tăng huyết áp.

Đau thắt ngực ổn định.

Nhồi máu cơ tim cấp.

Cơn nhịp nhanh thất và trên thất.

Phòng chứng đau nửa đầu.

Kết hợp với benzodiazepin để kiểm soát hội chứng cai rượu cấp.

Chống chỉ định

Chậm nhịp xoang, блок nhĩ - thất độ II và độ III.

Sốc tim, suy tim măt bù trù

Bệnh u tế bào ura crôm không được điều trị.

Mẫn cảm với các thành phần của thuốc.

Thận trọng

Suy tim: Atenolol chống chỉ định đối với các trường hợp suy tim măt bù, song có thể dùng một cách thận trọng đối với suy tim còn bù.

Các thuốc chẹn beta có thể ức chế sự giãn cơ trơn khí quản gây ra bởi các catecholamin nội sinh, vì thế không được dùng trong hen phế quản hay bệnh phổi tắc nghẽn. Tuy nhiên, do chẹn chẹn lọc trên beta₁, nên atenolol được dùng thận trọng với những bệnh nhân co thắt khí phế quản không đáp ứng hoặc không dung nạp với thuốc hạ huyết áp khác.

Ngừng thuốc đột ngột có thể làm nặng thêm triệu chứng đau thắt ngực, thúc đẩy nhồi máu cơ tim và loạn nhịp thất trên những bệnh nhân có bệnh mạch vành hoặc làm nặng thêm hội chứng tuyến giáp trên những bệnh nhân nhiễm độc giáp. Vì vậy, khi đang dùng atenolol, không được ngừng thuốc đột ngột.

Những bệnh nhân có tiền sử dị ứng có thể tăng nguy cơ bị dị ứng trong khi sử dụng các thuốc chẹn beta. Hơn nữa, sử dụng thuốc chẹn beta có thể làm tăng tần suất và mức độ sốc phản vệ. Những trường hợp này thường không đáp ứng hoặc đáp ứng nghịch thường với thuốc trị sốc phản vệ epinephrin. Khi đó, cần dùng glucagon hoặc ipratropium. Ipratropium cũng được sử dụng để điều trị co thắt khí quản trên những bệnh nhân điều trị bằng thuốc chẹn beta. Thận trọng khi dùng đồng thời atenolol với thuốc gây mê do atenolol có thể gây giảm huyết áp mạnh, kéo dài và khó duy trì nhịp tim trong khi phẫu thuật. Tác dụng này có thể được đảo ngược bởi các thuốc chủ vận beta như dobutamin hoặc isoproterenol. Nếu có chỉ định ngừng atenolol, cần ngừng 2 ngày trước phẫu thuật. Nếu vẫn tiếp tục dùng atenolol trước và trong phẫu thuật và dùng cùng thuốc mê làm giảm co cơ tim, cần theo dõi chặt chẽ dấu hiệu của suy tim, nếu xuất hiện các triệu chứng của cường phó giao cảm, cần cho atropin ngay lập tức.

Atenolol cần dùng thận trọng ở những bệnh nhân có hội chứng cường giáp vì có thể che lấp dấu hiệu nhịp tim nhanh do cường giáp.

Atenolol cũng phải dùng thận trọng ở những bệnh nhân đái tháo đường do thuốc có thể che lấp dấu hiệu nhịp tim nhanh do hạ glucose máu. Tuy nhiên, một số nghiên cứu lâm sàng cho rằng thuốc chẹn beta có thể làm giảm tỷ lệ tử vong và tai biến cho bệnh nhân đái tháo đường. Thuốc chẹn beta thường không che lấp dấu hiệu chóng mặt và đổ mồ hôi do hạ glucose máu gây ra.

Atenolol cũng cần dùng thận trọng và phải giảm liều ở những bệnh nhân suy thận, đặc biệt khi độ thanh thải creatinin dưới 35 ml/phút/1,73 m². Dùng atenolol sau khi thẩm phân màng bụng cần phải được giám sát chặt chẽ vì có nguy cơ làm giảm huyết áp.

Các thuốc chẹn beta có thể làm tăng nặng các phản ứng phản vệ.

Thời kỳ mang thai

Thuốc chẹn beta có thể qua được nhau thai. Dùng thuốc chẹn beta cho phụ nữ sắp sinh có thể gây chậm nhịp tim, giảm glucose máu và giảm huyết áp ở trẻ sơ sinh. Hơn nữa, dùng atenolol để điều trị tăng huyết áp cho phụ nữ có thai từ giai đoạn sớm và kéo dài có thể làm giảm sức lớn của thai. Do vậy, cân thận trọng và cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ khi sử dụng atenolol cho phụ nữ có thai.

Thời kỳ cho con bú

Atenolol bài tiết vào sữa mẹ với tỷ lệ gấp 1,5 - 6,8 lần so với nồng độ thuốc trong huyết tương người mẹ. Đã có những thông báo về tác hại của thuốc đối với trẻ em bú mẹ khi người mẹ dùng atenolol, như chậm nhịp tim hoặc giảm glucose máu có ý nghĩa lâm sàng.

Trẻ đẻ non, hoặc trẻ suy thận có thể dễ mắc các tác dụng không mong muốn hơn. Bởi vậy, không nên dùng atenolol cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn liên quan đến tác dụng dược lý và liều dùng của thuốc. Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là mệt mỏi bao gồm yếu cơ, chiếm khoảng 0,5 - 5% số bệnh nhân dùng thuốc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Yếu cơ, mệt mỏi, lạnh và ớn lạnh các đầu chi.

Tuần hoàn: Chậm nhịp tim, block nhĩ thất độ 2, 3 và giảm huyết áp

Tiêu hóa: Tiêu chảy, buồn nôn.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Rối loạn giấc ngủ, giảm tình dục.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Chóng mặt, nhức đầu.

Máu: Giảm tiểu cầu.

Tuần hoàn: Trầm trọng thêm bệnh suy tim, block nhĩ - thất, hạ huyết áp tự thế, ngất.

Thần kinh trung ương: Ác mộng, ảo giác, trầm cảm, bệnh tâm thần.

Ngoài da: Rụng tóc, phát ban da, phản ứng giống như vảy nến và làm trầm trọng thêm bệnh vảy nến, ban xuất huyết.

Mắt: Khô mắt, rối loạn thị giác.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xuất hiện các tác dụng phụ mức độ nhẹ chỉ cần giảm liều thuốc. Nếu xuất hiện các tác dụng phụ nặng sau uống thuốc 1 giờ, trước tiên phải rửa dạ dày. Tụt huyết áp mức độ vừa thì chỉ cần truyền dịch, nếu tụt huyết áp vẫn tiếp tục thì truyền glucagon tĩnh mạch và có thể phối hợp với các thuốc giống giao cảm (isoprenalin).

Nhịp chậm mức độ nặng thì cần tiêm tĩnh mạch atropin, các thuốc giống giao cảm hoặc tao nhịp tim tạm thời.

Co thắt phế quản có thể cho các thuốc chủ vận thụ thể beta₂ hoặc các xanthin. Trong trường hợp quá liều nặng có thể cho thiam phân máu.

Thận trọng khi dùng đồng thời atenolol với thuốc gây mê do atenolol có thể gây giảm huyết áp mạnh, kéo dài và khó duy trì nhịp tim trong khi phẫu thuật. Tác dụng này có thể được đảo ngược bởi các thuốc chủ vận beta như dobutamin hoặc isoproterenol. Nếu có chỉ định atenolol, cần ngừng 2 ngày trước phẫu thuật. Nếu vẫn tiếp tục dùng atenolol trước và trong phẫu thuật và dùng cùng thuốc mê làm giảm co cơ tim, cần theo dõi chặt chẽ dấu hiệu của suy tim, nếu xuất hiện các triệu chứng của cường phó giao cảm, cần cho atropin ngay lập tức.

Liều lượng và cách dùng

Tăng huyết áp: Liều khởi đầu của atenolol là 25 - 50 mg/ngày/lần. Trong vòng 1 hoặc 2 tuần nếu vẫn chưa đạt đáp ứng tối ưu, nên tăng liều lên tới 100 mg/ngày hoặc có thể kết hợp với thuốc lợi niệu hoặc thuốc giãn mạch ngoại biên. Tăng liều quá 100 mg cũng không làm tăng hiệu quả chữa bệnh.

Trẻ em nên dùng liều khởi đầu 0,5 - 1 mg/kg/ngày, dùng 1 lần hoặc chia 2 lần. Liều có thể tăng đến tối đa 2 mg/kg (hay 100 mg)/ngày uống 1 lần hoặc chia 2 lần

Đau thắt ngực ổn định mạn tính: Liều khởi đầu là 50 mg/lần/ngày. Nếu vẫn chưa đạt được đáp ứng tối ưu trong vòng 1 tuần, có thể tăng lên 100 mg/lần/ngày. Một số bệnh nhân có thể phải tăng tối 200 mg/ngày mới đạt được đáp ứng tối ưu.

Đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim không có ST chênh: Nên bắt đầu bằng liều tiêm tĩnh mạch atenolol 5 mg trong vòng 2 - 5 phút, nhắc lại sau 5 phút cho đến khi đạt tổng liều 10 mg.

Nếu bệnh nhân dung nạp với liều tiêm tĩnh mạch, có thể chuyển sang đường uống sau khi tiêm liều cuối 1 - 2 giờ.

Nhồi máu cơ tim cấp, giai đoạn sớm: Khởi đầu 2,5 - 5mg trong vòng 2 - 5 phút. Nếu dung nạp tốt, cứ 2 - 10 phút lại thêm 2,5 mg đến 5 mg tiêm tĩnh mạch cho đến khi đạt tổng liều 10 mg trong 10 - 15 phút. Nếu bệnh nhân dung nạp tốt với liều tiêm tĩnh mạch đạt tổng liều 10 mg sau 10 phút, có thể dùng tiếp liều uống 50 mg và nhắc lại 50 mg nữa sau 12 giờ. Liều uống được duy trì trong 6 ngày đến 9 ngày (hoặc đến khi chống chỉ định xuất hiện như nhịp chậm hoặc huyết áp hạ) với mức liều 100 mg/ngày, dùng 1 lần hoặc chia làm 2 lần.

Loạn nhịp thất và trên thất:

Rung nhĩ: Truyền tĩnh mạch chậm với liều 2,5 - 5 mg trong 2 - 5 phút cho đến khi đạt tổng liều 10 mg trong 10 - 15 phút.

Các nhịp nhanh trên thất khác (cuồng động nhĩ, nhịp nhanh bộ nối...): 5 mg truyền tĩnh mạch chậm trong 5 phút. Nếu loạn nhịp vẫn còn tồn tại sau khi dùng liều đầu 10 phút và liều đầu vẫn được dung nạp tốt, tiếp tục truyền tĩnh mạch chậm liều 5 mg trong 5 phút.

Phòng chứng đau nửa đầu: Liều dùng thích hợp là 50 - 100 mg/ngày.

Nếu chức năng thận giảm, cần giảm liều hoặc kéo dài khoảng cách giữa các liều:

Khi độ thanh thải của creatinin bằng 15 - 35 ml/phút, liều uống tối đa là 50 mg/ngày (đường uống) hoặc tiêm tĩnh mạch 2 ngày một lần liều 10mg.

Khi độ thanh thải của creatinin dưới 15 ml/phút, liều tối đa là 25 mg/ngày, hoặc 50 mg uống cách ngày.

Bệnh nhân thâm phân máu: 25 - 50 mg uống sau mỗi lần thâm phân.

Tương tác thuốc

Phối hợp amiodaron với atenolol có tác dụng cộng hưởng trên điều nhịp, làm nặng thêm chậm nhịp tim và có thể gây ngừng tim

Atenolol có tác dụng hiệp đồng và làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc hạ áp khác như chẹn kênh calci (verapamil, diltiazem, nifedipin, amlodipin...), hydralazin, methyldopa. Tác dụng này thường có lợi trong điều trị nhung cần kiểm soát liều chặt chẽ. Nên tránh phối hợp thuốc chẹn beta với verapamil tiêm tĩnh mạch vì có thể làm nặng thêm tình trạng chậm nhịp tim và block tim.

Dùng cùng reserpine có thể làm tăng tác dụng giảm huyết áp và chậm nhịp tim của atenolol do tác dụng hủy catecholamin của reserpine.

Atenolol làm trầm trọng hiện tượng phục hồi tăng huyết áp do ngừng đột ngột clonidin, do đó trên bệnh nhân dùng phối hợp atenolol với clonidin, cần ngừng atenolol vài ngày trước khi ngừng clonidin.

Các thuốc chẹn beta dùng cùng các thuốc chẹn α-adrenergic (như prazosin, terazosin, trimazosin, doxazosin...) có thể làm nặng thêm tình trạng hạ huyết áp liều đầu của các thuốc chẹn alpha. Các thuốc chẹn beta và digoxin đều làm chậm dẫn truyền nhĩ thất và giảm nhịp tim khi dùng kết hợp có thể làm tăng nguy cơ chậm nhịp.

Các thuốc ức chế cyclooxygenase (như indomethacin) có thể làm giảm tác dụng hạ áp của các thuốc chẹn beta, tuy nhiên chưa có đủ dữ liệu lâm sàng về tương tác bất lợi của các thuốc này, đặc biệt tương tác với aspirin. Vẫn có thể dùng phối hợp các thuốc này một cách an toàn và hiệu quả trong bệnh lý mạch vành.

Với quinidin và các thuốc chống loạn nhịp tim nhóm 1, có thể xảy ra tác dụng hiệp đồng làm tăng tác dụng chậm nhịp tim và hạ huyết áp.

Với insulin hoặc các thuốc uống chống đái tháo đường, atenolol có thể che lấp chứng nhịp tim nhanh do hạ glucose máu.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 20 - 25 °C, đựng trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Quá liều có thể xảy ra đối với những người dùng phải một liều cấp từ 5 gam trở lên.

Hội chứng thường gặp do dùng atenolol quá liều là: ngủ lịm, rối loạn hô hấp, thở khò khè, ngưng xoang, chậm nhịp tim, hạ huyết áp, co thắt phế quản...

Điều trị quá liều cần nhầm loại bỏ thuốc chưa được hấp thu bằng gây nôn, rửa dạ dày hoặc uống than hoạt trong vòng 1 giờ sau khi uống thuốc. Atenolol có thể được loại bỏ khỏi tuần hoàn chung bằng thẩm tách máu. Những cách điều trị khác cần theo quyết định của thầy thuốc bao gồm:

Chậm nhịp tim: Atropin tiêm tĩnh mạch trong trường hợp có блок nhĩ thất độ II hoặc III. Trong trường hợp không có đáp ứng, có thể dùng isoproterenol một cách thận trọng. Trong trường hợp kháng trị, có thể chỉ định dùng máy tạo nhịp tạm thời qua tĩnh mạch.

Suy tim: Dùng digitalis, thuốc lợi tiểu là cần thiết. Glucagon tiêm tĩnh mạch cũng có thể được sử dụng.

Hạ huyết áp: Dùng chất co mạch như dobutamin, dopamin, adrenalin hoặc noradrenalin và liên tục theo dõi huyết áp. Nếu huyết áp vẫn tiếp tục giảm và không đáp ứng với các chất co mạch thì truyền tĩnh mạch glucagon là cần thiết.

Co thắt phế quản: Một thuốc cường beta như isoproterenol hoặc terbutaline; atropin; aminophyllin tiêm tĩnh mạch hoặc ipratropium khí dung là cần thiết để kiểm soát tình trạng co thắt khí quản.

Hạ đường huyết: Có thể được truyền tĩnh mạch dung dịch glucose. Tuỳ theo mức độ nặng của triệu chứng, có thể cần chăm sóc hỗ trợ tích cực và các phương tiện hỗ trợ tim, hô hấp.

Thông tin qui chế

Atenolol 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

Aginolol 50; Anol; Atefulton; Atena; Betacard-50; Donolol; Ipcatenolon-50; NDC-Atenolol 50; Osacadi; Pharmaniaga Atenolol; Sefmeloc; Teginol 50; Tenocar; Tenolan; Tenormin; Tevanolol; Tracemic.

ATRACURIUM BESYLAT

Tên chung quốc tế: Atracurium besylate.

Mã ATC: M03AC04.

Loại thuốc: Thuốc phong bế thần kinh - cơ không khử cực.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch tiêm: 10 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Atracurium besylat là một thuốc phong bế thần kinh - cơ không khử cực bằng cách cạnh tranh với acetylcholin ở các thụ thể trên bain vận động của chỏ nối thần kinh - cơ (synap). Các cơ mặt bị tác động đầu tiên, sau đó là các chi và thân, cuối cùng là cơ hoành. Liệt có thể hồi phục theo chiều ngược lại. Có thể thúc đẩy hồi phục nhanh chức năng thần kinh - cơ bằng cách tăng nồng độ acetylcholin ở bain vận động như dùng một thuốc kháng cholinesterase (như neostigmine).

Trên cơ sở khối lượng, atracurium besylat có hiệu lực bằng khoảng 25 - 33% hiệu lực pancuronium bromid. Thời gian phong bế thần

kinh - cơ dùng liều khởi đầu tương đương hiệu lực atracurium besylat bằng khoảng 33 - 50% thời gian do pancuronium bromid, nhưng tương tự hoặc hơi dài hơn thời gian do vecuronium bromid. Hoạt tính phong bế thần kinh - cơ của atracurium besylat tăng lên khi dùng cùng một số thuốc mê hít (như enfluran, isofluran).

Ở người lớn, tuổi của người bệnh không ảnh hưởng đến liều atracurium besylat để đạt và duy trì phong bế ổn định thần kinh - cơ, cũng không ảnh hưởng đến thời gian hồi phục. Các trẻ em nhỏ tuổi có thể phải cần liều thuốc chẹn thần kinh - cơ cao hơn so với ở thiếu niên và người lớn, nếu tính theo trọng lượng cơ thể để đạt được cùng một mức độ phong bế thần kinh - cơ, dùng cùng một phương pháp gây mê; tuy vậy, chưa biết có mối liên quan nào đến atracurium besylat không.

Ở động vật, nhiễm toan chuyển hóa hay hô hấp kéo dài thời gian hồi phục khi dùng atracurium besylat, nhưng ở người các thay đổi pH không tác động nhiều đến chuyển hóa của atracurium besylat. Hoạt tính phong bế thần kinh - cơ của atracurium besylat cũng bị ảnh hưởng do thay đổi nhiệt độ.

Atracurium besylat kích thích giải phóng histamin ít hơn so với tubocurarin clorid. Cho tới liều 0,5mg/kg, giải phóng histamin thường tối thiểu. Ở liều 0,6mg/kg, histamin giải phóng trung bình nhưng tác dụng hạ huyết áp rõ. Các tác dụng này nhất thời và dễ xử trí.

Atracurium besylat tác dụng tối thiểu đến tim mạch. Thuốc hầu như không tác động đến tần số tim, huyết áp trung bình, sức cản mạch máu toàn thân, cung lượng tim hoặc huyết áp tĩnh mạch trung tâm. Tuy vậy, thuốc có thể tác động gián tiếp đến tim mạch (như giảm sức cản mạch máu ngoại biên) thông qua giải phóng histamin. Atracurium besylat có nhiều ưu điểm so với đa số các thuốc chẹn thần kinh - cơ hiện có vì rất ít tác dụng đến tim mạch, tác dụng tương đối ngắn và hầu như không có tác dụng tích lũy. Tuy vậy, trong trường hợp cấp cứu phải đặt ống nội khí quản, succinylcholin thường được ưa dùng hơn vì tác dụng nhanh.

Dược động học

Hấp thu: Thời gian bắt đầu tác dụng, thời gian tác dụng, và tốc độ phục hồi phong bế thần kinh - cơ do atracurium besylat thay đổi tùy theo từng cá nhân, và có thể bị ảnh hưởng bởi thuốc mê (như enfluran, isofluran, halothane) và liều dùng. Điều kiện tốt để đặt ống nội khí quản thường trong vòng 2 - 2,5 phút sau khi tiêm tĩnh mạch liều 0,4 - 0,5 mg/kg ở phần lớn bệnh nhân.

Phân bố: Phân bố atracurium besylat vào các mô và dịch cơ thể chưa được biết đầy đủ. Sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc phân bố vào khoang ngoài tế bào; do thuốc ion hóa, nên có thể thuốc không phân bố vào mỡ. Thể tích phân bố ở người lớn có chức năng thận và gan bình thường sau khi tiêm 1 liều duy nhất 0,3 mg/kg hoặc 0,6 mg/kg: trung bình 160 ml/kg (dao động: 120 - 188 ml/kg). V_d ở trẻ nhỏ: 0,21 lít/kg; V_d ở trẻ em: 0,21 lít/kg.

Thuốc gắn với protein khoảng 82%. Ở người bị bong, tăng gắn vào protein, như vậy, phần thuốc tự do giảm trong máu.

Thuốc qua nhau thai một lượng nhỏ, chưa biết thuốc có vào sữa mẹ hay không. Nồng độ huyết tương giảm theo kiểu hai pha. Nửa đời huyết tương trong pha phân bố là 2 - 3,4 phút và trong pha thải trừ cuối cùng là 20 phút. Cả hai nửa đời của thuốc không bị ảnh hưởng nhiều do suy chức năng thận hoặc gan.

Chuyển hoá: Sau khi tiêm tĩnh mạch, atracurium besylat bị chuyển hóa nhanh qua sự thải trừ Hofmann và qua sự thuỷ phân ester do enzym không đặc trưng. Tất cả các chất chuyển hoá của thuốc không có hoạt tính phong bế thần kinh - cơ.

Thải trừ: Atracurium besylat và các chất chuyển hoá được thải trừ qua nước tiểu và phân.

Chỉ định

Atracurium besylat được dùng chủ yếu để gây giãn cơ vân trong khi phẫu thuật và để làm dễ kiểm soát hô hấp bằng máy sau khi gây mê.

Thuốc cũng được dùng để làm dễ dàng việc đặt ống nội khí quản trong các trường hợp không phải là cấp cứu.

Chống chỉ định

Không dùng atracurium besylat cho bệnh nhân được biết có quá mẫn với thuốc hoặc bất cứ thành phần nào của chế phẩm.

Thận trọng

Atracurium besylat có thể làm suy hô hấp và gây liệt hô hấp. Người dùng atracurium besylat phải có kinh nghiệm sử dụng thuốc phong bế thần kinh - cơ; phải có sẵn nhân viên và phương tiện để đặt ống nội khí quản, để làm hô hấp có kiểm soát. Phải có sẵn một thuốc ức chế cholinesterase như neostigmin, pyridostigmin, hoặc edrophonium để điều trị suy hô hấp do atracurium besylat.

Phải theo dõi liên tục bệnh nhân dùng atracurium besylat kéo dài trong cấp cứu. Không dùng liều bổ sung trước khi có một đáp ứng chấn chấn với thử nghiệm kích thích dây thần kinh. Nếu không có đáp ứng với kích thích thần kinh, phải ngừng thuốc cho tới khi đáp ứng trở lại.

Atracurium besylat tuy ít kích thích giải phóng histamin hơn một số thuốc giãn cơ khác, nhưng vẫn phải dùng thuốc một cách thận trọng và với liều ban đầu thấp hơn ở người có nhiều nguy cơ do giải phóng histamin (bệnh tim mạch hoặc tiền sử phản ứng phản vệ hoặc hen).

Phải cảnh giác với sự phát triển chứng sốt cao ác tính và chuẩn bị để xử lý ở bệnh nhân được gây mê. Sự kháng với atracurium có thể phát triển ở bệnh nhân bông nên cần tăng liều ở bệnh nhân này. Vì atracurium besylat rất ít tác dụng đến tim mạch, đặc biệt khi dùng liều khuyến cáo, nên thuốc không chống lại được nhịp tim chậm do nhiều thuốc gây mê hoặc do kích thích thần kinh phó giao cảm; do đó phổi biến hơn có tim đập chậm khi atracurium besylat dùng phối hợp trong khi gây mê so với một số thuốc chẹn thần kinh - cơ khác.

Phải dùng atracurium besylat hết sức thận trọng ở bệnh nhân có bệnh nhược cơ nặng vì bệnh này có thể làm tăng tác dụng phong bế thần kinh - cơ của thuốc. Phải theo dõi mức độ phong bế thần kinh - cơ với một máy kích thích dây thần kinh ngoại biên. Cũng theo dõi mức độ phong bế thần kinh - cơ như vậy ở bệnh nhân có rối loạn chất điện giải nghiêm trọng hoặc ung thư di căn toàn thân.

Thời kỳ mang thai

Cho tới nay không có nghiên cứu đầy đủ và có kiểm chứng về việc sử dụng atracurium besylat ở phụ nữ mang thai nên chỉ sử dụng thuốc này trong thời kỳ mang thai khi lợi ích có thể biện minh cho nguy cơ có thể xảy ra cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Vì không biết atracurium besylat có được phân bố trong sữa mẹ hay không nên phải sử dụng thuốc một cách thận trọng cho phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn của atracurium besylat thường nhẹ, xảy ra ở khoảng 5% bệnh nhân hoặc ít hơn sau khi tiêm tĩnh mạch và chủ yếu do sự giải phóng histamin. Các tác dụng không mong muốn quan trọng về lâm sàng xảy ra ở 0,8% bệnh nhân dùng thuốc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Da: Đỏ bừng da.

Tim mạch: Tăng hoặc giảm huyết áp động mạch trung bình, tăng tần số đập của tim.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Da: Ban đỏ, ngứa, mày đay, nốt phồng và ban đỏ ở nơi tiêm.

Hô hấp: Tiếng thở khò khè và tăng tiết dịch phế quản.

Tim mạch: Giảm tần số đập của tim.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Hô hấp: Co thắt phế quản.

Tim mạch: Hạ huyết áp, phù mạch.

Khác: Xanh tím, phản ứng dị ứng nặng (như phản ứng dẫn đến ngừng tim), co giật.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Hiếm khi phải ngừng thuốc và cần tiến hành điều trị một cách thích hợp khi có tăng tiết dịch phế quản hoạc thở khò khè. Nếu xảy ra nhịp tim chậm nặng, có thể điều trị với atropin. Khi có hạ huyết áp nặng cũng cần phải điều trị (truyền dịch).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Atracurium besylat được tiêm tĩnh mạch nhanh hoặc tiêm truyền tĩnh mạch. Trong các phẫu thuật kéo dài, có thể tiêm truyền tĩnh mạch liên tục. Để tiêm truyền tĩnh mạch liên tục, phải pha loãng thuốc tiêm atracurium besylat với nồng độ 0,2 hoặc 0,5 mg/ml trong dung dịch tiêm dextrose 5%; dextrose 5% và natri clorid 0,9%, hoặc natri clorid 0,9%. Để tránh lo lắng cho người bệnh, chỉ cho thuốc khi người bệnh mất ý thức.

Liều lượng:

Phải điều chỉnh liều atracurium besylat theo sự đáp ứng của từng cá nhân. Để theo dõi một cách chính xác mức độ giãn cơ và giảm thiểu khả năng quá liều, nên dùng máy kích thích dây thần kinh ngoại biên để theo dõi sự phong bế và sự phục hồi ở bệnh nhân được gây mê và được dùng atracurium besylat. Có thể cần phải tăng liều thuốc này ở bệnh nhân bị bong.

Liều ban đầu: Người lớn trong việc đặt ống nội khí quản là 0,4 - 0,5 mg/kg. Sau liều ban đầu này, có thể thực hiện đặt ống nội khí quản đối với phẫu thuật không cấp cứu trong vòng 2 - 2,5 phút ở phần lớn bệnh nhân và sự phong bế thần kinh - cơ tối đa thường xảy ra trong vòng 3 - 5 phút. Khi sử dụng đồng thời với gây mê phối hợp, liều ban đầu này thường phong bế thần kinh - cơ đủ trong lâm sàng khoảng 20 - 35 phút. Sự phục hồi tới 25% như lúc đầu sau khoảng 35 - 45 phút và tới 95% khoảng 1 giờ sau khi dùng.

Nhà sản xuất khuyến cáo phải giảm liều ban đầu ở người lớn khoảng 33% (nghĩa là từ 0,25 - 0,35 mg/kg) khi thuốc được cho sau khi gây mê ổn định bằng enfluran hoặc isofluran, giảm ít hơn khoảng 20% nếu gây mê bằng halothan vì halothan chỉ có tác dụng tối thiểu đến hoạt tính phong bế thần kinh - cơ của atracurium besylat.

Liều duy trì - Tiêm tĩnh mạch cách quãng: Để duy trì sự phong bế thần kinh - cơ trong các phẫu thuật kéo dài, liều được hiệu chỉnh theo từng cá nhân và liều thường dùng ở người lớn là 0,08 - 0,1 mg/kg. Ở bệnh nhân được gây mê phối hợp, liều duy trì đầu tiên thường cần thiết ở 20 - 45 phút sau khi dùng liều ban đầu. Có thể dùng liều duy trì nhắc lại ở các khoảng cách tương đối đều là 15 - 25 phút ở bệnh nhân được gây mê phối hợp. Khi enfluran hoặc isofluran được dùng để gây mê hoặc khi dùng liều duy trì atracurium besylat cao hơn, có thể dùng liều duy trì này ở khoảng cách dài hơn.

Tiêm truyền tĩnh mạch liên tục: Trong các phẫu thuật kéo dài, có thể truyền tĩnh mạch liên tục atracurium besylat sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh liều ban đầu. Chỉ bắt đầu tiêm truyền thuốc sau khi bắt đầu phục hồi từ liều tiêm tĩnh mạch ban đầu. Tiêm truyền tĩnh

mạch liên tục cho người lớn với tốc độ ban đầu là 9 - 10 microgam/kg/phút, và sau đó duy trì với tốc độ tiêm truyền là 5 - 9 microgam/kg/phút ở bệnh nhân được gây mê phối hợp. Tốc độ tiêm truyền giảm khoảng 33% khi gây mê ở trạng thái ổn định với enfluran hoặc isofluran.

Trex em:

Khuyến cáo đối với liều ban đầu, liều duy trì và tốc độ tiêm truyền tĩnh mạch liên tục atracurium besylat ở trẻ em 2 tuổi trở lên giống như ở người lớn.

Sơ sinh, trẻ bú mẹ, trẻ em < 2 tuổi:

Liều ban đầu: 0,3 - 0,4 mg/kg tiếp theo liều duy trì 0,3 - 0,4mg/kg nếu cần để duy trì phong bế thần kinh - cơ; hoặc: Truyền liên tục: 0,6 - 1,2 mg/kg/giờ hoặc 10 - 20 microgam/kg/phút.

Suy thận:

Không cần phải hiệu chỉnh liều.

Tương tác thuốc

Việc dùng đồng thời một số thuốc, gồm các thuốc gây mê, thuốc kháng sinh, lithi, thuốc giãn cơ xương, muối magnezi, procainamid và quinidin có thể ảnh hưởng tới hoạt tính phong bế thần kinh - cơ của atracurium besylat.

Thuốc gây mê: Enfluran, isofluran và halothan làm tăng hiệu lực và kéo dài thời gian phong bế thần kinh - cơ gây bởi atracurium besylat.

Thuốc giãn cơ xương: Cho succinylcholin trước khi cho atracurium besylat không ảnh hưởng đến thời gian tác dụng phong bế thần kinh - cơ do atracurium besylat. Nhà sản xuất cho rằng atracurium besylat bắt đầu tác dụng nhanh hơn và cường độ tác dụng tăng lên khi cho trước succinylcholin.

Các thuốc chống nhiễm khuẩn: Một số thuốc chống nhiễm khuẩn (như các aminoglycosid, polymyxin) có thể làm tăng hoặc kéo dài sự giãn cơ xương gây bởi atracurium besylat.

Độ ổn định và bảo quản

Trong bao bì kín, để ở nhiệt độ 2 - 8 °C và bảo vệ chống đóng băng. Thuốc tiêm ổn định trong 18 tháng sau khi sản xuất khi bảo quản ở 2 - 8 °C. Khi lấy ra khỏi tủ lạnh, thuốc tiêm atracurium besylat phải được dùng trong vòng 14 ngày, kể cả khi thuốc để tủ lạnh lại sau đó.

Ở nồng độ 0,2 hoặc 0,5 mg/ml, atracurium besylat ổn định trong 24 giờ khi bảo quản ở nhiệt độ phòng hoặc khi để tủ lạnh trong các dung dịch tiêm tĩnh mạch sau đây: dextrose 5%; dextrose 5% và natri clorid 0,9%; hoặc natri clorid 0,9%.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Có sự tăng kích thích giải phóng histamin và các tác dụng tim mạch, đặc biệt là giảm huyết áp, và sự kéo dài thời gian phong bế thần kinh - cơ do quá liều atracurium besylat.

Xử trí: Điều trị hỗ trợ và triệu chứng.

Đảo ngược tác dụng phong bế thần kinh - cơ: Có thể phong bế thần kinh - cơ do atracurium besylat bằng cách dùng một thuốc ức chế cholinesterase như neostigmin, pyridostigmin hoặc edrophonium, thường phối hợp với atropin hoặc glycopyralat để phong bế tác dụng phụ muscarinic của thuốc ức chế cholinesterase.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Hanaatra inj.; Notrixum; Tracrium.

ATROPIN

Tên chung quốc tế: Atropine.

Mã ATC: A03BA01, S01FA01.

Loại thuốc: Thuốc kháng acetyl cholin (ức chế đồi giao cảm). Thuốc giải độc.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 0,4 mg.

Thuốc tiêm (dung dịch dạng sulphat): 0,05 mg/ml (5 ml); 0,1 mg/ml (5 ml, 10 ml); 0,4 mg/0,5 ml (0,5 ml); 0,4 mg/ml (0,5 ml, 1 ml, 20 ml); 1 mg/ml (1 ml).

Thuốc tiêm 1% dùng trong nhãn khoa.

Thuốc mỡ tra mắt dạng sulphat: 1% (3,5 g); dung dịch nhỏ mắt dạng sulphat: 1% (2 ml; 5 ml; 15 ml) chứa benzalkonium.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Atropin là alcaloid kháng muscarin, một hợp chất amin bậc ba, có cả tác dụng lên trung ương và ngoại biên. Thuốc ức chế cạnh tranh với acetylcholin ở các thụ thể muscarin của các cơ quan chịu sự chi phối của hệ đồi giao cảm (sợi hậu hạch cholinergic) và ức chế tác dụng của acetylcholin ở cơ trơn không có dây thần kinh cholinergic. Atropin đầu tiên kích thích sau đó ức chế hệ thần kinh trung ương và có tác dụng chống co thắt ở cơ trơn và làm giảm bài tiết tuyến nước bọt và phế quản; thuốc cũng làm giảm tiết mồ hôi, nhưng ít có tác dụng đến tiết mật và tụy. Atropin ức chế dây thần kinh phế vị nên làm tim đập nhanh. Khi uống với liều điều trị thường dùng, atropin làm giảm trương lực cơ trơn và làm giảm nhu động ruột và dạ dày nhưng ít tác dụng đến bài tiết dạ dày. Với liều điều trị, atropin có tác dụng yêu lén thụ thể nicotin. Do tác dụng đến tần số tim, atropin được dùng để điều trị nhịp tim chậm và vô tâm thu do nhiều nguyên nhân bao gồm cả hồi sức tim - hô hấp. Do tác dụng kháng muscarin, atropin được dùng làm thuốc tiền mê, chống co thắt cơ trơn ở đường tiêu hóa, thận, chống co thắt phế quản, điều trị ngộ độc nấm và thuốc trừ sâu phospho hữu cơ. Ngoài ra, atropin còn được dùng tại chỗ trong nhãn khoa để làm giãn đồng tử và liệt cơ thể mi.

Ức chế tiết nước bọt: Bắt đầu tác dụng sau khi uống 30 - 60 phút hoặc tiêm bắp 30 phút, tác dụng tối đa sau khi uống 2 giờ hoặc tiêm bắp 1 - 1,6 giờ và tác dụng ức chế tiết nước bọt kéo dài tới 4 giờ.

Tăng tần số tim: Bắt đầu tác dụng sau khi uống 30 phút - 2 giờ hoặc tiêm bắp 5 - 40 phút, tác dụng tối đa sau khi uống 1 - 2 giờ hoặc tiêm bắp 20 phút - 1 giờ hoặc tiêm tĩnh mạch 2 - 4 phút.

Giãn phế quản: Bắt đầu có tác dụng trong vòng 15 phút và tác dụng tối đa trong vòng 15 phút đến 1,5 giờ sau khi hít qua miệng.

Atropin được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, qua tiêm bắp, qua niêm mạc và một ít qua da lành. Sau khi uống, khoảng 90% liều được hấp thu. Sinh khả dụng của thuốc theo đường uống khoảng 50%. Thời gian đạt được nồng độ tối đa sau khi uống 1,4 đến 4 giờ và sau khi tiêm bắp 30 phút. Thuốc đi khỏi máu nhanh và phân bố khắp cơ thể. Thuốc qua hàng rào máu - não, qua nhau thai và có vết trong sữa mẹ. Sau khi tiêm bắp nửa đời của thuốc thể hiện 2 pha rõ rệt, pha đầu vào khoảng 2 giờ, pha sau khoảng 12,5 giờ hoặc dài hơn. Ở trẻ nhỏ, trẻ em và người cao tuổi nửa đời của thuốc kéo dài hơn. Một phần atropin chuyển hóa ở gan, thuốc đào thải qua thận nguyên dạng 50% và cả dạng chuyển hóa.

Chỉ định

Điều trị triệu chứng co thắt cơ trơn ở bộ máy tiêu hóa, đường mật, đau quặn thận.

Ngô độc thuốc trừ sâu (phospho hữu cơ, carbamat), chất độc thần kinh, nấm *Amanita muscaria*.

Nhịp tim chậm, tụt huyết áp trong hồi sức cấp cứu tim - phổi, sau nhồi máu cơ tim, do dùng nitroglycerin, ngộ độc digitalis hoặc do thuốc halothan, propofol, suxamethonium.

Tiền mê.

Triệu chứng ngoại tháp, hội chứng Parkinson do thuốc. Hiện nay thường ít được dùng trong bệnh Parkinson vô căn vì kém hiệu quả hơn các thuốc dopaminergic và gây tổn hại đến nhận thức.

Mắt: Làm giãn đồng tử, liệt cơ thể mi và điều trị viêm màng bồ đào.

Chỉ định khác: Phòng say tàu - xe.

Atropin có thể kết hợp với các thuốc kháng histamin, thuốc co mạch để điều trị một số triệu chứng cảm cúm, ho.

Chống chỉ định

Phì đại tuyến tiền liệt (gây bí đái), liệt ruột hay hẹp môn vị, bệnh nhược cơ (nhưng có thể dùng để giảm tác dụng phụ do muscarin của các thuốc kháng cholinesterase), glôcôm góc đóng hay góc hẹp (làm tăng nhãn áp và có thể thúc đẩy xuất hiện glôcôm), cơn nhịp tim nhanh, triệu chứng ngộ độc giáp trạng.

Trẻ em: Khi môi trường khí hậu nóng hoặc sốt cao.

Thận trọng

Trẻ em và người cao tuổi (dễ bị tác dụng phụ của thuốc), không nên dùng atropin nhỏ mắt cho trẻ em dưới 3 tháng tuổi.

Trẻ em có hội chứng Down.

Người bị tiêu chảy.

Người bị sốt, bị nhược cơ.

Người suy tim, mồ hôi.

Người đang bị nhồi máu cơ tim cấp, có huyết áp cao.

Người suy gan, suy thận.

Dùng atropin nhỏ mắt, nhất là ở trẻ em, có thể gây ra ngộ độc toàn thân. Chú ý khi tra mắt cho trẻ em dùng loại atropin 0,5% và dùng bông ấn góc trong mắt trong vài phút, tránh thuốc xuống miệng gây độc.

Dùng atropin nhỏ mắt kéo dài có thể gây kích ứng tại chỗ, sung huyết, phù và viêm kết mạc.

Thời kỳ mang thai

Atropin đi qua nhau thai, sau khi tiêm tĩnh mạch nồng độ tối đa trong máu cuồng rốn đạt được sau 5 phút và tác dụng mạnh nhất trên tim thai sau 25 phút. Tuy nhiên, chưa xác định được nguy cơ độc đối với phôi và thai nhi. Cần thận trọng dùng atropin trong các tháng cuối của thai kỳ vì có thể có tác dụng không mong muốn đối với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Mặc dù chưa phát hiện thấy tác dụng không mong muốn ở trẻ sơ sinh nhưng do trẻ rất nhạy cảm với thuốc kháng acetyl cholin, nên cần tránh dùng kéo dài trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Khô miệng, khô nuốt, khó phát âm, khát, sốt, giảm tiết dịch ở phế quản.

Mắt: Giãn đồng tử, mất khả năng điều tiết của mắt, sợ ánh sáng.

Tim - mạch: Chậm nhịp tim thoáng qua, sau đó là nhịp tim nhanh, trống ngực và loạn nhịp.

Thần kinh trung ương: Lú lẫn, hoang tưởng, dễ bị kích thích.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Phản ứng dị ứng, da bị đỏ ửng và khô, nôn.

Tiết niệu: Đái khó.

Tiêu hóa: Giảm trương lực và nhu động của ống tiêu hóa, dẫn đến táo bón.

Thần kinh trung ương: Lào đảo, choáng váng.

Liều lượng và cách dùng

Uống: Người lớn, liều thường dùng: 0,4 - 0,6 mg (khoảng 0,1 - 1,2 mg) cách 4 - 6 giờ/lần. Trẻ em: 0,01 mg/kg hoặc 0,3 mg/m², nhưng thường không quá 0,4 mg cách nhau 4 - 6 giờ. Phải điều chỉnh liều thấp nhất có hiệu quả.

Tiêm: Người lớn: Tiêm bắp, tĩnh mạch hoặc dưới da: 0,4 - 0,6 mg (khoảng 0,3 - 1,2 mg); Trẻ em: 0,01 mg/kg hoặc 0,3 mg/m², thường không quá 0,4 mg. Nếu cần, có thể lặp lại cách nhau 4 - 6 giờ.

Ngoại khoa:

Tiền mê: Người lớn 0,4 mg (khoảng 0,2 - 1 mg) tiêm bắp hoặc dưới da 30 - 60 phút trước khi gây mê; trẻ em: Cân nặng 3 kg: 0,1 mg, 7 - 9 kg: 0,2 mg, 12 - 16 kg: 0,3 mg.

Chẹn tác dụng phụ muscarin của thuốc kháng cholinesterase (neostigmin): Người lớn: Tiêm tĩnh mạch atropin liều 0,6 - 1,2 mg cho mỗi liều 0,5 - 2,5 mg neostigmin (atropin tiêm đồng thời nhưng bơm tiêm riêng hoặc một vài phút trước khi dùng thuốc kháng cholinesterase; Sơ sinh và trẻ nhỏ: 0,02 mg/kg atropin cho đồng thời với 0,04 mg neostigmin.

Hồi sức tim - phổi:

Nhịp tim chậm trong hồi sức cấp cứu tim phổi: Người lớn, liều thường dùng 0,5 mg tiêm tĩnh mạch, liều có thể lặp lại cách nhau 3 - 5 phút cho tới khi được tần số tim mong muốn hoặc cho tới tổng liều 3 mg. Điều trị vô tâm thu, hoạt tính điện chậm không mạch, atropin tiêm tĩnh mạch 1 mg, liều có thể lặp lại cách nhau 3 - 5 phút nếu cần cho tới tổng liều 3 mg.

Trẻ em: 0,02 mg/kg tiêm tĩnh mạch hoặc trong tuy xương, liều tối thiểu 0,1 mg và liều đơn tối đa: 0,5 mg ở trẻ em và 1 mg ở thiếu niên. Liều có thể lặp lại 1 lần trong 5 phút tới tổng liều tối đa 1 mg ở trẻ em và 2 mg ở thiếu niên. Liều cao hơn có thể cần trong các trường hợp đặc biệt như ngộ độc phospho hữu cơ hoặc chất độc thần kinh. Liều nhỏ atropin < 0,1 mg có thể gây nhịp tim chậm nghịch thường.

Ngộ độc thuốc trừ sâu phospho - hữu cơ, carbamat, chất độc thần kinh:

Người lớn: Liều đầu tiên: 1 - 2 mg tiêm tĩnh mạch. Liều sau 2 mg có thể tiêm bắp hoặc tĩnh mạch cách nhau 5 - 60 phút cho tới khi các triệu chứng muscarin hết (hết tiết dờm rã), và nếu triệu chứng trở lại, lại cho thuốc tiếp. Trong trường hợp nặng, có thể cần tới liều 50 mg trong 24 giờ đầu. Khi dùng atropin liều cao, phải giảm dần thuốc để tránh các triệu chứng trở lại đột ngột (như phù phổi). Tổng liều atropin dùng trong ngộ độc carbamat thường ít hơn. Liều atropin cần thiết phụ thuộc rất nhiều vào mức độ nặng của ngộ độc.

Trẻ em: Liều thông thường tiêm bắp hoặc tĩnh mạch: 0,03 - 0,05 mg/kg cách nhau 10 - 30 phút cho tới khi các triệu chứng muscarin hết. Dùng thuốc lại nếu triệu chứng tái phát.

Giãn đồng tử, liệt cơ thể mi (trước thủ thuật): Dung dịch nhỏ mắt 1%.

Nhỏ 1 - 2 giọt 1 giờ trước thủ thuật.

Viêm màng màng não: Dung dịch 1%: 1 - 2 giọt, 4 lần/ngày.

Tương tác thuốc

Atropin và rượu: Nếu uống rượu đồng thời với dùng atropin, thì khả năng tập trung chú ý bị giảm nhiều, khiến cho điều khiển xe, máy dễ nguy hiểm.

Atropin và các thuốc kháng acetyl cholin khác: Các tác dụng kháng acetyl cholin sẽ mạnh lên nhiều, cả ở ngoại vi và trung ương. Hậu quả có thể rất nguy hiểm.

Atropin và một số thuốc kháng histamin, butyrophenon, phenothiazin, thuốc chống trầm cảm ba vòng, ức chế MAO: Nếu dùng atropin đồng thời với các thuốc trên thì tác dụng của atropin sẽ tăng lên.

Atropin có thể làm giảm hấp thu thuốc khác vì làm giảm nhu động của dạ dày.

Tương kỵ

Atropin sulfat không thích hợp với các chất bảo quản hydroxybenzoat. Nếu kết hợp sẽ làm atropin mất tác dụng hoàn toàn sau 2 - 3 tuần.

Atropin sulfat dạng tiêm khi trộn với norepinephrin bitartrat, metaraminol bitartat và natri bicarbonat sẽ xảy ra tương kỵ vật lý. Khi trộn atropin sulfat với dung dịch natri methohexital sẽ gây kết tủa trong vòng 15 phút.

Độ ổn định và bảo quản:

Atropin cần bảo quản trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Atropin sulfat dạng tiêm cần được bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh để đông lạnh, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Khi ngộ độc có các triệu chứng giãn đồng tử, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, thở nhanh, sốt cao, hệ thần kinh trung ương bị kích thích (bồn chồn, lú lẫn, hung phấn, các phản ứng rối loạn tâm thần và tâm lý, hoang tưởng, mê sảng, đồi khỉ co giật), buồn nôn, nôn. Trong trường hợp ngộ độc nặng thì hệ thần kinh trung ương bị kích thích quá mức có thể dẫn đến ức chế, hôn mê, suy tuần hoàn, suy hô hấp, rồi tử vong.

Nếu là do uống quá liều thì phải rửa dạ dày, nên cho uống than hoạt trước khi rửa dạ dày. Cần có các biện pháp điều trị hỗ trợ. Có thể dùng diazepam khi bị kích thích và co giật. Không được dùng phenothiazin vì sẽ làm tăng tác dụng của thuốc kháng acetyl cholin.

Thông tin qui chế

Atropin sulfat 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

Fupin.

AZATHIOPRIN

Tên chung quốc tế: Azathioprine.

Mã ATC: L04AX01.

Loại thuốc: Thuốc ức chế miễn dịch.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 50 mg, 75 mg và 100 mg.

Thuốc tiêm: Lọ 100 mg bột đông khô dạng muối natri đã tiệt khuẩn. Thuốc có màu vàng và phải hòa vào nước vô khuẩn trước khi tiêm tĩnh mạch.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Azathioprin là một chất chống chuyển hóa có cấu trúc purin, là tiền chất thiopurin của 6-mercaptopurin. Thuốc tác dụng chủ yếu là ức chế miễn dịch. Azathioprin có thể ức chế tổng hợp DNA, RNA và protein. Thuốc có thể liên kết vào acid nucleic, dẫn đến gây nhiễm sắc thể, làm acid nucleic dịch sai mã gây việc tổng hợp protein bị sai lệch. Thuốc có thể can thiệp chuyển hóa tế bào và ức chế gián phân. Azathioprin là chất ức chế chuyển hóa purin, có thể ức chế tổng hợp RNA và DNA.

Trên người bệnh ghép thận, azathioprin ức chế phản ứng quá mẫn kiểu trung gian tế bào và gây can thiệp tạo kháng thể. Thuốc ít có tác

dụng khi cơ quan ghép có biểu hiện bị đào thải.

Cơ chế tác dụng của azathioprin trong viêm khớp dạng thấp và các bệnh tự miễn khác còn chưa biết rõ, nhưng có thể có liên quan đến sự ức chế miễn dịch.

Dược động học

Azathioprin hấp thu được dễ dàng qua đường tiêu hóa và đạt nồng độ đỉnh trong máu 1 - 2 giờ sau khi uống. Azathioprin bị phân giải nhanh thành mercaptopurin do chuyển hóa mạnh và chỉ còn một phần nhỏ là azathioprin. Với liều thường dùng, nồng độ azathioprin và chất phân giải mercaptopurin trong máu thường dưới 1 microgram/ml. Cả hai chất này liên kết vừa phải với protein huyết tương (30%) và có thể thẩm tách được. Chuyển hóa tiếp được thực hiện chủ yếu ở gan nhờ enzym xanthine oxydase và ở hồng cầu. Các chất chuyển hóa của azathioprin được đào thải ra nước tiểu. Chỉ có một lượng nhỏ azathioprin và mercaptopurin đào thải nguyên vẹn (1 - 2%). Nửa đời thải trừ của azathioprin là 12 phút, của mercaptopurin là 0,7-3 giờ. Thể tích phân bố của azathioprin là khoảng 0,808 lít/kg.

Nồng độ thuốc trong máu ít có giá trị để tiên đoán hiệu quả điều trị, vì mức độ và hiệu quả lâm sàng tương quan với nồng độ nucleotid thiopurin trong mô hơn là trong huyết tương. Nửa đời của các chất chuyển hóa có chứa S khoảng 5 giờ.

Cả azathioprin và mercaptopurin đều bị oxy hóa hoặc methyl hóa ở hồng cầu và gan. Thuốc và các chất chuyển hóa thải trừ qua nước tiểu. Sau 8 giờ không còn thấy azathioprin hoặc mercaptopurin trong nước tiểu.

Sự chuyển thành acid 6-thiouric không hoạt tính nhờ xanthine oxidase là một quá trình giáng vị quan trọng. Nếu người bệnh dùng allopurinol để ức chế quá trình giáng vị này, thì phải giảm liều azathioprin.

Chỉ định

Azathioprin được dùng làm chất chống chuyển hóa ức chế miễn dịch, dùng đơn độc, hoặc thường phối hợp với các thuốc khác (thường là corticosteroid). Tác dụng điều trị chỉ thấy rõ sau nhiều tuần hoặc nhiều tháng. Vì vậy cần phối hợp để giảm liều của mỗi thuốc và do đó giảm độc tính.

Azathioprin phối hợp với corticosteroid hoặc các phương pháp và các thuốc ức chế miễn dịch khác cho người bệnh nhận cấy ghép.

Azathioprin được sử dụng trong kiểm soát điều trị bệnh Crohn hoạt động mức độ trung bình đến nặng hoặc mạn tính, và để duy trì đáp ứng lâm sàng tốt ở những bệnh nhân phụ thuộc corticosteroid và mang lại lợi ích cho những bệnh nhân Crohn rò rỉ.

Azathioprin dùng riêng rẽ hoặc thường phối hợp với corticosteroid và các phương pháp khác cho các bệnh sau: Viêm khớp dạng thấp nặng, lupus ban đỏ lan tỏa, viêm da cơ, viêm da cơ, viêm gan mạn hoạt động tự miễn, bệnh pemphigut thông thường (pemphigus vulgaris), viêm nút quanh động mạch, thiếu máu tiêu huyệt tự miễn, xuất huyết giâm tiêu cầu tự phát. Đối với viêm khớp dạng thấp tiến triển, methotrexat thường cho kết quả tốt hơn nếu xét về hiệu quả/dộc tính.

Chống chỉ định

Không dùng azathioprin cho người bệnh mẫn cảm với thuốc. Không dùng cho người mang thai. Người viêm khớp dạng thấp đang điều trị với các thuốc alkyl hóa (cyclophosphamid, clorambucil, melphalan v.v...), không được dùng cùng với azathioprin vì nguy cơ sinh ung thư và nhiễm khuẩn.

Thận trọng

Khả năng gây ung thư của azathioprin còn đang tranh cãi, tuy nhiên nguy cơ thúc đẩy u phát triển đã được xác định; có nghĩa là thuốc

làm cho các tế bào tiền ung thư đang ở trạng thái tiềm ẩn phát triển thành u nhanh hơn và xuất hiện ung thư sớm hơn.

Tỉ lệ các chất chuyển hóa khác nhau ở mỗi người, nên mức độ và thời gian tác dụng thuốc cũng khác nhau.

Độc tính với gan đã xảy ra ở những bệnh nhân dùng azathioprin, đặc biệt ở những bệnh nhân ghép thận. Do vậy, phải kiểm tra chức năng gan ở những bệnh nhân dùng azathioprin. Nên cân nhắc ngừng dùng thuốc nếu xuất hiện vàng da.

Nên chỉ dẫn liều azathioprin thận trọng ở những bệnh nhân suy chức năng thận hoặc những bệnh nhân đang dùng allopurinol. Nên bắt đầu dùng liều nhỏ ở những bệnh nhân suy thận, do azathioprin và các chất chuyển hóa của nó có thể được bài tiết chậm hơn ở những bệnh nhân này dẫn đến tích lũy thuốc.

Độ an toàn và hiệu quả của azathioprin chưa được báo cáo ở những bệnh nhi.

Độc tính của các thuốc ức chế miễn dịch tăng lên ở người cao tuổi, do vậy nên điều chỉnh liều theo độ thanh thải của creatinin và nên bắt đầu với liều gợi ý thấp nhất.

Thời kỳ mang thai

Azathioprin và các chất chuyển hóa có nồng độ thấp ở máu của thai nhi và nước ối. Thuốc có thể gây hại cho thai khi dùng cho người mang thai. Vì vậy, không nên dùng azathioprin cho người bệnh mang thai, kể cả để điều trị viêm khớp dạng thấp.

Bất thường về miễn dịch và các bất thường khác có thể xảy ra ở một số ít trẻ sinh ra từ người mẹ được ghép thận dùng azathioprin. Cần cân nhắc kỹ lợi hại trước khi dùng azathioprin cho người bệnh còn khả năng sinh đẻ. Nếu dùng thuốc khi có thai hoặc nếu người bệnh có thai trong khi dùng thuốc, cần báo trước nguy cơ tiềm tàng có thể xảy ra cho thai nhi. Phụ nữ ở độ tuổi sinh đẻ nên dùng các biện pháp tránh thai thích hợp khi điều trị để tránh có thai.

Thời kỳ cho con bú

Không nên dùng azathioprin cho người đang cho con bú. Azathioprin và các chất chuyển hóa vào sữa mẹ ở nồng độ thấp. Do azathioprin có khả năng gây ung thư, nên cần phải quyết định xem nên ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc tùy theo tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng độc chủ yếu của azathioprin là trên máu và hệ tiêu hóa. Nguy cơ nhiễm khuẩn thứ phát và ung thư cũng đáng kể. Tần số và mức độ nặng nhẹ của các phản ứng phụ thuộc vào liều và thời gian dùng azathioprin, và phụ thuộc vào bệnh cơ bản của người bệnh hoặc liệu pháp phối hợp. Tỉ lệ độc tính trên máu và ung thư ở nhóm người ghép thận cao hơn đáng kể so với ở người điều trị viêm khớp dạng thấp.

Thường gặp, $ADR > 1/100$

Máu: Giảm bạch cầu trong máu biểu hiện như sau: Ghép thận: trên 50% (mỗi mức độ) và 16% (dưới 2500/mm³). Viêm khớp dạng thấp: 28% (mỗi mức độ) và 5,3% (dưới 2500/mm³), ngoài ra còn giảm tiểu cầu, ức chế tuy xương.

Nhiễm khuẩn thứ phát: 20% (ghép thận đồng loại), dưới 1% viêm khớp dạng thấp.

Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$

Toàn thân: Sốt, chán ăn, khó chịu.

Điều trị: Viêm tụy, buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

Da: Rụng tóc, phản ứng da.

Gan: Tồn thương chức năng gan, ứ mật, tăng phosphatase kiềm, bilirubin và transaminase.

Cơ xương: Đau cơ, đau khớp.

Tác dụng khác: Nhiễm nặng (nấm, virus, vi khuẩn, sinh vật đơn bào), nguy cơ u lympho bào sau ghép, đột biến gen.

Hiếm gặp, $ADR < 1/1000$

Tuần hoàn: Loạn nhịp tim, hạ huyết áp.

Điều hòa: Thủng ruột, xuất huyết ruột.

Hô hấp: Viêm phổi kẽ.

Máu: Thiếu máu đại hồng cầu, xuất huyết, ức chế tuy xương nặng.

Tác dụng khác: Rụng tóc, đau khớp, sốt, bệnh tắc tĩnh mạch gan, quá mẫn, hạ huyết áp, viêm tụy, phát ban.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Người bệnh khi bắt đầu dùng azathioprin cần được xác định công thức máu định kỳ trong khi dùng thuốc và phải báo cáo thầy thuốc nếu có xuất huyết hoặc thâm tím bất thường. Người bệnh phải được thông báo về nguy cơ nhiễm khuẩn khi dùng azathioprin và báo cáo thầy thuốc nếu có các dấu hiệu nhiễm khuẩn. Cần hướng dẫn cẩn thận cho người bệnh, đặc biệt khi dùng azathioprin cho người có tổn thương chức năng thận hoặc dùng phối hợp với allopurinol. Độc tính trên máu liên quan đến liều dùng và có thể nặng hơn ở người bệnh ghép thận đồng loại đang trải qua giai đoạn đào thải. Người bệnh đang dùng azathioprin phải được xác định công thức máu đầy đủ, kể cả tiểu cầu, hàng tuần trong tháng đầu, mỗi tháng 2 lần vào tháng thứ hai và thứ ba, rồi hàng tháng, nếu cần thay đổi liều dùng hoặc thay đổi phác đồ điều trị. Có thể xảy ra ức chế tạo máu chậm. Cần giảm liều ngay hoặc ngừng thuốc tạm thời nếu bạch cầu giảm nhanh hoặc giảm ít nhưng kéo dài, hoặc có bằng chứng bị ức chế tuy xương. Bạch cầu giảm không tương quan với tác dụng điều trị; do đó không được tăng liều với ý định để làm giảm số lượng bạch cầu.

Nhiễm khuẩn nghiêm trọng là một nguy cơ thường xuyên ở người bệnh dùng lâu thuốc ức chế miễn dịch, đặc biệt đối với người thận ghép. Nhiễm nấm, virus, nhiễm khuẩn và sinh vật đơn bào có thể gây chết và cần xử lý tích cực, cần cân nhắc giảm liều azathioprin, hoặc dùng thuốc điều trị thích hợp khác.

Liều lượng và cách dùng

Ghép thận:

Liều tối thiểu phòng ngừa đào thải thận ghép thay đổi tùy theo từng người, cần điều chỉnh cẩn thận. Liều ban đầu thường 3 - 5 mg/kg, dùng 1 lần trong ngày, bắt đầu từ ngày ghép, và trong một số ít trường hợp dùng 1 đến 3 ngày trước khi ghép. Azathioprin lúc đầu thường tiêm tĩnh mạch dạng muối natri, sau đó dùng viên (với cùng liều) sau khi mổ ghép thận. Tiêm tĩnh mạch chỉ dùng cho người bệnh không dung nạp thuốc uống. Liều duy trì thường giảm còn 1 - 3 mg/kg/ngày. Không tăng liều azathioprin đến liều độc dù thận ghép bị đe dọa đào thải. Khi thấy độc tính trên máu hoặc độc tính khác nghiêm trọng, cần ngừng thuốc, thậm chí việc ngừng thuốc sẽ dẫn đến thận ghép bị đào thải.

Viêm khớp dạng thấp:

Azathioprin thường dùng hàng ngày. Liều ban đầu mỗi ngày khoảng 1 mg/kg uống 1 lần hoặc chia 2 lần trong ngày. Sau 6 - 8 tuần, có thể tăng liều và cứ 4 tuần lại tăng 1 lần, nếu chưa thấy có biểu hiện độc nặng và chưa đạt yêu cầu điều trị. Mức độ tăng liều mỗi lần là 0,5 mg/kg/ngày, trong 4 tuần, cho đến liều tối đa 2,5 mg/kg/ngày. Đáp ứng điều trị thường sau 6 - 8 tuần, một liệu trình thoả đáng tối thiểu là 12 tuần. Sau 12 tuần nếu không đỡ, coi là kháng thuốc.

Điều trị duy trì nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả. Cách 4 tuần giảm liều 1 lần, mỗi ngày giảm 0,5 mg/kg hoặc khoảng 25 mg/ngày, trong khi các trị liệu khác vẫn giữ nguyên. Thời gian tối ưu duy trì azathioprin chưa được xác định. Có thể ngừng đột ngột azathioprin nhưng tác dụng có thể vẫn còn kéo dài.

Dùng cho người suy thận:

Người bệnh đái ít, đặc biệt người bị hoại tử ống thận, độ thanh thải của azathioprin và các chất chuyển hóa sẽ kéo dài, cần phải giảm liều.

Dùng điều trị bệnh Crohn:

Người lớn: liều uống 2 - 4 mg/kg/ngày.

Trẻ em: 1,5 - 2 mg/kg/ngày.

Cách dùng loại tiêm:

Thêm 10 ml nước cát tiêm và lắc nhẹ cho đến khi được dung dịch trong suốt. Dung dịch tương đương 10 mg/ml để tiêm tĩnh mạch. Thuốc có pH khoảng 9,6 và nên dùng trong vòng 24 giờ. Để tiêm truyền, hòa loãng tiếp dung dịch thuốc với dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc dextrose 5%. Tổng thể tích tùy thuộc vào thời gian tiêm truyền, thường là 30 đến 60 phút (có thể từ 5 phút đến 8 giờ). Bất kỳ lúc nào thuốc pha ra phải kiểm tra bằng mắt xem có vẫn đặc hoặc biến màu hay không trước khi tiêm.

Tương tác thuốc

Cũng như với 6-mercaptopurin, allopurinol phối hợp với azathioprin có thể làm tăng độc tính, do allopurinol ức chế xanthine oxidase là enzym tối quan trọng trong dị hóa nhiều purin, kể cả 6-mercaptopurin. Nói chung, tốt nhất là tránh dùng 2 loại thuốc này với nhau. Khi buộc phải dùng phối hợp nên giảm liều azathioprin 25 - 33% so với liều azathioprin thường dùng đơn độc.

Các thuốc ảnh hưởng đến tạo tế bào tủy, dùng đồng thời với cotrimoxazol, có thể làm giảm bạch cầu mạnh, đặc biệt ở người ghép thận.

Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin để chữa tăng huyết áp cho người đang dùng azathioprin sẽ gây giảm bạch cầu và thiếu máu nặng.

Azathioprin có thể ức chế tác dụng chống đông của warfarin.

Azathioprin có thể làm tăng tác dụng của mercaptopurin, natalizumab, vaccin virus sống, leflunomid.

Azathioprin có thể làm giảm tác dụng của vaccin virus chét, các chất đối kháng vitamin K.

Các thuốc sau có thể làm tăng tác dụng của azathioprin: Các dẫn chất của 5-ASA, các chất ức chế enzym chuyển đổi angiotensin (ACE), allopurinol, sulfamethoxazol, trastuzumab, trimethoprim, febuxostat.

Các thuốc sau có thể làm giảm tác dụng của azathioprin: Echinacea.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở 15 - 25 °C, trong lọ kín để ở nơi khô ráo. Tránh ánh sáng và ẩm.

Muối natri của azathioprin tan được trong nước để cho dung dịch 10 mg/ml, dung dịch ổn định trong 24 giờ ở 15 - 25 °C.

Tương kỵ

Azathioprin ổn định trong dung dịch trung tính hoặc có pH acid, nhưng thủy phân thành mercaptopurin sẽ xảy ra khi pH kiềm, đặc biệt khi nóng.

Sự chuyển thành mercaptopurin cũng xảy ra khi có các hợp chất sulphydryl như cystein, glutathion và hydrogen sulfid.

Quá liều và xử trí

Liều rất lớn azathioprin có thể dẫn đến giảm sản tuy xương, xuất huyết, nhiễm khuẩn và chết. Khoảng 30% azathioprin liên kết với protein huyết tương, nhưng khoảng 45% có thể loại bỏ bằng cách thẩm tách máu trong 8 giờ. Có một thông báo về một người bệnh ghép thận sau khi uống một liều duy nhất tới 7 500 mg azathioprin, có các phản ứng độc ngay lập tức là buồn nôn, nôn, ỉ chảy, sau đó là giảm bạch cầu nhẹ và chức năng gan thay đổi nhẹ. Công thức

bạch cầu, AST và bilirubin trở lại bình thường sau 6 ngày dùng thuốc.

Điều trị triệu chứng và dùng các biện pháp hỗ trợ, gồm rửa dạ dày và sử dụng than hoạt khí quá liều.

Thông tin qui chế

Azathioprin 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

Wedes.

AZITHROMYCIN

Tên chung quốc tế: Azithromycin.

Mã ATC: J01FA10, S01AA26.

Loại thuốc: Thuốc kháng sinh.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang chứa azithromycin dihydrat tương đương 250 mg và 500 mg azithromycin.

Bột pha hỗn dịch uống azithromycin dihydrat tương đương 200 mg azithromycin/5 ml.

Thuốc tiêm tĩnh mạch 500 mg azithromycin.

Thuốc nhỏ mắt dung dịch 1%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Azithromycin là một kháng sinh macrolid có hoạt phổ rộng hơn so với erythromycin và clarithromycin. Azithromycin thường có tính chất kìm khuẩn nhưng nếu ở nồng độ cao cũng có thể diệt khuẩn đối với một số chủng chọn lọc. *In vitro*, tính chất diệt khuẩn đã thấy đối với *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* và *H. influenzae*.

Azithromycin ức chế tổng hợp protein ở các vi khuẩn nhạy cảm bằng cách gắn vào các cấu trúc dưới phân tử (subunit) của ribosom 50S, cũng giống như các macrolid khác (erythromycin, clarithromycin, clindamycin, lincomycin, và cloramphenicol). Hoạt tính kháng khuẩn của azithromycin bị giảm ở pH thấp. Thuốc phải vào trong các thực bào mới có hoạt tính chống lại các vi khuẩn gây bệnh nội bào (*S. aureus*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia trachomatis*, *Salmonella typhi*).

Phổ tác dụng:

Vì khuẩn ura khí Gram dương: Azithromycin có tác dụng *in vitro* và *in vivo* đối với *S. aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *S. pneumoniae* và *S. pyogenes*. Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của azithromycin đối với đa số tụ cầu và liên cầu khuẩn thường tương tự hoặc cao hơn gấp 2 lần MIC của erythromycin; azithromycin không ức chế được các chủng phân lập kháng erythromycin. Tụ cầu khuẩn kháng methicillin và tụ cầu khuẩn coagulase âm (*Staphylococcus epidermidis*) thường kháng cả hai azithromycin và erythromycin. Azithromycin không tác dụng với các cầu khuẩn ruột (*Enterococcus faecalis*).

Vì khuẩn ura khí Gram âm: Azithromycin tác dụng gấp 2 tới 8 lần so với erythromycin đối với các vi khuẩn Gram âm nhạy cảm với erythromycin: *Haemophilus influenzae*, *H. ducreyi*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila* và *N. gonorrhoeae*. Azithromycin cũng có tác dụng *in vitro* đối với *N. meningitidis* và một số chủng *Bordetella pertussis* và *Legionella pneumophila*. Mycobacteria: Azithromycin có tác dụng *in vitro* và *in vivo* đối với

Mycobacterium avium complex (MAC). Nhưng *M. tuberculosis*, *M. kansaii*, *M. scrofulaceum*, *M. leprae* kháng với azithromycin. Ví khuẩn ký khí: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium acnes*, *Prevotella* (trước đây là *Bacteroides* spp.) nhạy cảm với azithromycin.

Chlamydiae: Có tác dụng *in vitro* và *in vivo* với *Chlamydophila pneumophila* và *C. trachomatis*. **Mycoplasma:** Azithromycin thường có tác dụng tương đương đối với *Mycoplasma pneumoniae* so với erythromycin hoặc clarithromycin, nhưng tác dụng kém hơn đối với *Ureoplasma urealyticum* so với clarithromycin.

Xoắn khuẩn: Có tác dụng *in vitro* và *in vivo* với *Borrelia burgdorferi* gây bệnh Lyme, *in vitro* với *Treponema pallidum* nhưng hiệu quả và độ an toàn chưa được xác định.

Các vi sinh khác: có tác dụng *in vitro* và *in vivo* với *Toxoplasma gondii*, *Entamoeba histolytica*, *Plasmodium falsiparum*, *Rickettsia*. **Kháng thuốc:** Ví khuẩn kháng macrolid có thể tự nhiên hoặc mắc phải. Kháng thuốc liên quan đến nhiều yếu tố trong đó có yếu tố giảm tính thẩm thấu của vỏ tế bào vi khuẩn hoặc thay đổi protein ribosom 50S ở vị trí thụ thể làm giảm ái lực của macrolid gắn vào tế bào vi khuẩn. Có kháng chéo giữa erythromycin, clarithromycin và azithromycin đối với liên cầu khuẩn và tụ cầu khuẩn.

Dược động học

Azithromycin có một đặc điểm là nồng độ thuốc trong huyết tương thấp nhưng nồng độ thuốc trong mô lại cao và tồn tại lâu. Hấp thu: Sau khi uống, azithromycin được hấp thu nhanh nhưng không hoàn toàn, tuy vậy vẫn cao hơn erythromycin. Sinh khả dụng tuyệt đối khi uống azithromycin với liều đơn từ 500 mg đến 1,2 g (viên nén, nang, hỗn dịch) khoảng 34 - 42%. Khi uống 500 mg hỗn dịch azithromycin (2 nang 250 mg) ở người khỏe mạnh lúc đói, nồng độ đỉnh azithromycin trong huyết tương khoảng 0,5 microgam/ml và đạt được khoảng 2 giờ sau khi uống, mức độ hấp thu (AUC) cũng tương đương. Nhưng không có sự tương đương sinh khả dụng giữa hỗn dịch giải phóng kéo dài với hỗn dịch thông thường. Sinh khả dụng của azithromycin dung dịch uống giải phóng kéo dài xấp xỉ 83% sinh khả dụng khi uống hỗn dịch thông thường, và thông thường nồng độ đỉnh đạt được khoảng 2,5 giờ chậm hơn so với hỗn dịch uống thông thường. Ở người cao tuổi (65 - 85 tuổi) các thông số được động học tương tự như người trưởng thành trẻ tuổi. Nồng độ azithromycin huyết tương sau khi tiêm tĩnh mạch 1 liều duy nhất 500 mg cao hơn rõ ràng so với uống cùng liều.

Thức ăn trong dạ dày có thể tác động đến mức độ hấp thu azithromycin uống; tuy nhiên tác dụng của thức ăn đến hấp thu, phụ thuộc vào dạng thuốc được dùng. Thức ăn không có tác dụng nhiều đến mức độ hấp thu (AUC) khi uống viên nén hoặc hỗn dịch uống thông thường ở người lớn nhưng tốc độ hấp thu có thể tăng (nồng độ đỉnh thuốc trong huyết tương). Nhưng nồng độ thuốc trong huyết tương tăng do thức ăn không lâu, tồn tại dưới 4 giờ.

Phân bố: Azithromycin phân bố phần lớn vào mô và dịch cơ thể sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch. Azithromycin tập trung vào các thực bào gồm có bạch cầu đa nhân, đơn nhân, đại thực bào và nguyên sợi bào; tỷ lệ nồng độ thuốc trong tế bào và ngoài tế bào vượt quá 30 sau 1 giờ và tới 200 sau 24 giờ. Azithromycin được giải phóng chậm hơn từ các thực bào so với erythromycin, nên một nồng độ đáng kể azithromycin được duy trì trong một thời gian dài trong các tế bào đó. Tác dụng kháng khuẩn của azithromycin liên quan đến pH (chỉ có azithromycin không ion hóa mới có hoạt tính kháng khuẩn). Chỉ có một nồng độ rất thấp azithromycin (< 0,01 microgam/ml) ở trong dịch não tuỷ khi màng não không bị viêm. Azithromycin qua nhau thai và phân bố vào máu dây nhau

và nước ối. Azithromycin phân bố vào sữa.

Thải trừ: Thải trừ theo nhiều pha, phản ánh phân bố ban đầu nhanh vào các mô, tiếp theo là đào thải chậm. Thể tích phân bố (V_d): 23 - 31 lít/kg, hệ số thanh thải: 38 lít/giờ ở người lớn. Azithromycin chuyển hóa ở gan và đào thải phần lớn qua mật; chỉ có 6% được đào thải dạng không thay đổi qua nước tiểu. Nửa đời ($t_{1/2}$) pha cuối cùng 11 - 68 giờ.

Chỉ định

Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và dưới do *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* nhẹ và vừa: Viêm họng, viêm amidan, viêm tai giữa cấp, viêm xoang cấp, viêm phổi mắc tại cộng đồng vừa và nặng, đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

Nhiễm khuẩn da và cấu trúc của da do *S. aureus*, *S. pyogenes* hoặc *S. agalactia* (*Streptococcus* nhóm B).

Bệnh lây qua đường tình dục: Bệnh hạ cam do *Haemophilus ducreyi*; bệnh lậu không biến chứng do *N. gonorrhoeae* nhạy cảm; viêm niệu quản không do lậu cầu.

Nhiễm *Chlamydia trachomatis*: Nhiễm *C. trachomatis* ở hệ tiết niệu - sinh dục; viêm phổi do *C. trachomatis* ở trẻ em; bệnh mắt hột do *C. trachomatis*; viêm cấp các cơ quan trong tiêu khung do *C. trachomatis*.

Nhiễm *Legionella pneumophila*.

Nhiễm phức hợp *Mycobacterium avium* (MAC): Dự phòng tiên phát nhiễm MAC lan tỏa; điều trị và dự phòng tái phát do nhiễm MAC lan tỏa; điều trị nhiễm MAC ở phổi ở người lớn HIV âm tính. Dự phòng viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn do liên cầu khuẩn tan huyết nhóm Viridans ở người dị ứng với penicilin.

Ho gà do *Bordetella pertussis*.

Một số các bệnh khác đã từng được chỉ định làm thuốc thay thế: Bệnh xoắn khuẩn do *Leptospira*; bệnh Lyme; bệnh sốt rét; loét tá tràng nhiễm *Helicobacter pylori*; tả do *Vibrio O1* hoặc *O139*; nhiễm *Cryptosporidium* ở người nhiễm HIV; người lành mang mầm bệnh *N. meningitidis*; nhiễm *Toxoplasma gondii*.

Bệnh giang mai tiên phát, thứ phát hoặc giang mai tiềm tàng giai đoạn sớm cho người dị ứng với penicilin.

Bệnh thương hàn và các nhiễm *Salmonella* khác (chỉ dùng sau khi đã kháng fluoroquinolon). Nhiễm *Shigella*, *E. coli*.

Chống chỉ định

Không sử dụng cho người bệnh quá mẫn với azithromycin hoặc với bất kỳ kháng sinh nào thuộc nhóm macrolid.

Thận trọng

Nhà sản xuất cảnh báo là azithromycin uống không được dùng để điều trị ngoại trú viêm phổi vừa và nặng hoặc người bệnh có nguy cơ bị nhiễm khuẩn tại bệnh viện, suy giảm miễn dịch. Những trường hợp này phải điều trị tại bệnh viện.

Do azithromycin đào thải chủ yếu qua gan nên phải dùng thận trọng ở người có chức năng gan bị tổn thương. Ngoài ra, tuy thông tin còn ít, azithromycin phải dùng thận trọng cho người có chức năng thận bị tổn hại có tốc độ lọc cầu thận dưới 10 ml/phút.

Tuy chưa có báo cáo trong thử nghiệm lâm sàng, nhưng khi dùng kháng sinh macrolid (như erythromycin), đã thấy có, tuy rất hiếm, loạn nhịp tim, QT kéo dài, xoắn đinh, nhịp nhanh thất. Cần phải thận trọng khi sử dụng azithromycin, nhất là khi phối hợp nhiều thuốc, cho người bệnh đã có bệnh tim.

Thời kỳ mang thai

Chưa có dữ liệu nghiên cứu trên người mang thai. Chỉ nên sử dụng azithromycin khi không có các thuốc thích hợp khác. Số liệu sơ bộ cho thấy azithromycin có thể dùng an toàn và có hiệu quả để điều

trị nhiễm *Chlamydia* ở người mang thai; tuy vậy, số liệu chưa đủ để khuyến cáo dùng thường quy azithromycin trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Azithromycin đã phát hiện vào sữa mẹ. Thuốc phải dùng thận trọng cho người mẹ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Cũng như erythromycin, azithromycin là thuốc được dung nạp tốt, và tỷ lệ tác dụng không mong muốn thấp (khoảng 13% số người bệnh). Hay gặp nhất là rối loạn tiêu hóa (khoảng 10%) với các triệu chứng như buồn nôn, đau bụng, co cứng cơ bụng, nôn, đầy hơi, ỉa chảy, nhưng thường nhẹ và ít xảy ra hơn so với dùng erythromycin. Có thể thấy biến đổi nhất thời số lượng bạch cầu trung tính hay tăng nhất thời enzym gan, đôi khi có thể gặp phát ban, đau đầu và chóng mặt.

Ảnh hưởng thính giác: Sử dụng lâu dài ở liều cao, azithromycin có thể làm giảm sức nghe có hồi phục ở một số người bệnh.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Nôn, ỉa chảy, đau bụng, buồn nôn.

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1 000

Toàn thân: Mệt mỏi, đau đầu, chóng mặt, ngủ gà.

Tiêu hóa: Đầy hơi, khó tiêu, không ngon miệng.

Da: Phát ban, ngứa.

Tác dụng khác: Viêm âm đạo, cổ tử cung.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ. Da: Phù mạch.

Gan: Transaminase tăng cao.

Máu: Giảm nhẹ bạch cầu trung tính nhất thời.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Azithromycin thường dung nạp tốt. Đa số ADR nhẹ hoặc trung bình, ít tai biến hơn erythromycin và thường hồi phục sau khi ngừng thuốc. Cho uống viên hoặc hỗn hợp uống azithromycin cùng với thức ăn có thể cải thiện được khả năng dung nạp thuốc. Các phản ứng dị ứng nghiêm trọng hiếm xảy ra. Các triệu chứng thường hết khi ngừng thuốc và phải điều trị triệu chứng. Tuy nhiên các biểu hiện dị ứng lại xuất hiện khi dừng điều trị triệu chứng ban đầu. Đối với trường hợp nặng, phải theo dõi và điều trị triệu chứng trong một thời gian dài. Các bất thường về test chức năng gan ở người bệnh điều trị azithromycin thường hồi phục, nhưng nếu cao nhiều, phải ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Azithromycin có thể uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch, không được tiêm thẳng vào tĩnh mạch hoặc tiêm bắp.

Thuốc uống: Viên thông thường hoặc hỗn dịch uống thông thường chứa 100 mg hoặc 200 mg azithromycin trong 5 ml hoặc chứa một liều duy nhất 1 g có thể uống cùng hoặc không cùng với thức ăn. Thuốc chứa một liều duy nhất 1 g không được chia thành nhiều liều nhỏ và không được dùng cho trẻ em. Hỗn dịch uống azithromycin giải phóng kéo dài đã được hoàn nguyên chứa 2 g azithromycin phải uống một lần duy nhất lúc đói (ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn). Nếu người bệnh nôn trong vòng 1 giờ sau khi uống hỗn dịch giải phóng chậm, phải tham khảo ý kiến thầy thuốc. Nếu bệnh nhân nôn trong vòng 5 phút sau khi uống hỗn dịch giải phóng chậm, phải cân nhắc cho điều trị thêm vì chỉ có thể một lượng thuốc tối thiểu được hấp thu. Nếu nôn trong vòng 5 - 60 phút sau khi uống, phải cân nhắc cách điều trị khác vì chưa đủ số liệu để xác định mức hấp thu. Nếu uống lúc đói mà nôn ít nhất 60 phút sau khi uống liều 2 g, không cần phải uống thêm hoặc thay đổi cách điều trị khác.

Tuy hỗn dịch uống giải phóng kéo dài không cần chú ý đến các thuốc chống acid như magnesi hydroxyd và/hoặc nhôm hydroxyd nhưng các chế phẩm azithromycin uống thông thường không được uống cùng một lúc với các thuốc chống acid này.

Gói chứa 1 liều 1 g hỗn dịch azithromycin uống: Pha với 60 ml nước trộn đều và uống ngay. Trộn thêm 60 ml nước nữa để đảm bảo uống đủ liều. Hỗn dịch azithromycin nhiều liều để uống (lọ chứa 300 mg azithromycin). Cho 9 ml nước vào lọ chứa 300 mg azithromycin để được một hỗn dịch chứa 100 mg/5 ml azithromycin hoặc cho 9, 12 hoặc 15 ml nước vào lọ chứa 600 mg, 900 mg hoặc 1,2 g azithromycin tương ứng để có một hỗn dịch chứa 200 mg/5 ml. Lọ phải đậy kín và lắc trước khi uống.

Hỗn dịch azithromycin uống giải phóng kéo dài một liều duy nhất: Cho 60 ml nước vào lọ chứa 2 g azithromycin. Phải lắc kỹ khi pha và ngay trước khi uống. Phải uống 1 lần. Không dùng cho trẻ em. **Thuốc tiêm truyền tĩnh mạch:** Cho đúng 4,8 ml nước vô khuẩn để tiêm vào lọ chứa 500 mg để có một dung dịch chứa 100 mg/ml azithromycin. Pha loãng trước khi tiêm với 250 hoặc 500 ml dung dịch tiêm tĩnh mạch phù hợp để có nồng độ là 2 hoặc 1 mg/ml. Không được thêm thuốc khác hoặc dùng cùng dây truyền với thuốc khác.

Tốc độ truyền: Thông thường dung dịch có nồng độ 1 mg/ml được truyền trong 3 giờ, nếu nồng độ 2 mg/ml thường truyền trong 1 giờ. Nhà sản xuất khuyến cáo nếu dung dịch chứa liều 500 mg azithromycin phải truyền trong thời gian ít nhất 1 giờ.

Liều lượng:

Người lớn: Viêm họng, viêm amidan, viêm xoang cấp, đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, viêm phổi mắc tại cộng đồng nhẹ hoặc vừa, nhiễm khuẩn da và cấu trúc da: Uống 500 mg 1 liều duy nhất vào ngày thứ 1, tiếp theo uống 250 mg/1 lần/ngày từ ngày thứ 2 đến ngày thứ 5 (tổng liều 1,5 g cho trong 5 ngày). Nếu dùng hỗn dịch giải phóng kéo dài: 1 liều duy nhất 2 g.

Viêm niệu quản và viêm cổ tử cung do *Chlamydia trachomatis* (không do lậu cầu) hoặc bệnh hạ cam (do *Hemophilus ducreyi*): 1 liều duy nhất 1 g. Nếu viêm niệu quản dai dẳng hoặc tái phát: 1 liều duy nhất azithromycin phối hợp với 1 liều duy nhất metronidazol hoặc tinidazol. Bệnh mắt hột: 20 mg/kg (cho tối 1 g) uống 1 liều duy nhất.

Bệnh tả do *Vibrio cholera* O1 hoặc O139: liều duy nhất 1 g.

Bệnh nhiễm *Cryptosporidium* ở người nhiễm HIV: 600 mg/lần/ngày trong 4 tuần phối hợp với uống paromomycin (1 g ngày uống 2 lần trong 12 tuần).

Bệnh lậu (viêm niệu quản và viêm cổ tử cung) khi không có thuốc khác tốt hơn: 1 liều duy nhất 2 g (chế phẩm thông thường). Nhưng hay gây tai biến, phải theo dõi ít nhất 30 phút. Nên uống thuốc cùng với thức ăn. Không dùng liều thấp hơn và chỉ dùng khi thật cần thiết vì dễ gây kháng macrolid.

Bệnh Leptospira: 1 liều duy nhất 1 g vào ngày 1 sau đó cho 500 mg/lần/ngày trong 2 ngày. Có thể cho 15 mg/kg/ngày chia thành 2 liều nhỏ, cho trong 7 ngày.

Nhiễm *Mycobacterium avium complex* (MAC): Dự phòng tiên phát nhiễm MAC lan tỏa ở người lớn và thiếu niên nhiễm HIV giai đoạn muộn: Liều uống azithromycin 1,2 mg/1 lần/tuần. Thường dùng đơn độc nhưng có thể phối hợp với rifabutin 300 mg/ngày. Điều trị và dự phòng tái phát nhiễm MAC lan tỏa: 600 mg/1 lần/ngày, phối hợp với ethambutol (15 mg/kg/ngày), có thể thêm thuốc chống nấm tuỳ theo quyết định của thầy thuốc. Ở người lớn và thiếu niên nhiễm HIV giai đoạn muộn: 500 - 600 mg azithromycin uống 1 lần/ngày phối hợp với ethambutol (15 mg/kg/ngày) kèm theo hoặc không kèm theo rifabutin (300 mg/1 lần/ngày). Điều trị

nhiễm MAC ở phổi: điều trị ban đầu azithromycin uống 500 - 600 mg/lần, 3 lần hàng tuần phối hợp với ethambutol (25 mg/kg/lần, 3 lần hàng tuần) và rifampin (600 mg/lần, 3 lần hàng tuần). Điều trị phải tiếp tục cho tới khi nuôi cấy âm tính trong 1 năm.

Ho gà: Liều dầu uống 500 mg/lần/ngày, ngày 2 đến ngày 5: 250 mg/lần/ngày.

Nhiễm *Neisseria meningitidis*: Người lành mang mầm bệnh: 500 mg/1 liều.

Nhiễm *Shigella* liều dầu uống 500 mg/lần ngày 1; ngày 2 đến ngày 5: 250 mg/lần/ngày.

Thương hàn: Uống 1 g/lần/ngày, uống trong 5 ngày. Có thể dùng liều 8 - 10 mg/kg/ngày (tối 500 mg) uống 1 lần, uống trong 7 ngày.

***Toxoplasma gondii*:** 900 - 1 200 mg/lần/ngày, phối hợp với pyrimethamin và leucovirin cho ít nhất trong 6 tuần.

İa chảy khi đi du lịch: Liều duy nhất 1 g (chế phẩm thông thường) hoặc 500 mg/lần/ngày trong 3 ngày. Dự phòng viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn (ở người dị ứng với penicillin): 1 liều duy nhất 500 mg cho 30 - 60 phút trước khi phẫu thuật.

Viêm phổi tại cộng đồng: Nếu dùng hỗn dịch giải phóng kéo dài (nhẹ, vừa): 1 liều duy nhất 2 g. Nếu phải tiêm truyền tĩnh mạch: 500 mg/liều/ngày. Cho trong 3 ngày, sau đó cho uống 500 mg/1 lần/ngày cho đủ 7 - 10 ngày điều trị. Chuyển từ tiêm sang uống phải tuỳ theo từng trường hợp.

Bệnh viêm tiêu khung: Tiêm truyền tĩnh mạch 500 mg/ngày, trong 1 - 2 ngày, sau đó cho tiếp uống 250 mg/ngày để cho đủ 7 ngày điều trị.

Trẻ em: Viêm tai giữa cấp (> hoặc 6 tháng tuổi): ngày thứ nhất 10 mg/kg/lần/ngày; tiếp theo là 5 mg/kg/ngày/1 lần vào ngày 2 cho đến ngày 5. Viêm họng, viêm amidan do *Streptococcus pyogenes* (liên cầu khuẩn tan huyết beta nhóm A) (trên hoặc bằng 2 tuổi): 12 mg/kg/ngày uống 1 liều duy nhất, uống trong 5 ngày. Dự phòng viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn: 15 mg/kg, 1 giờ trước khi phẫu thuật. Tiêm truyền tĩnh mạch (> 16 tuổi) độ an toàn và hiệu quả chưa được xác định.

Viêm phổi mắc tại cộng đồng trên hoặc bằng 6 tháng tuổi: 10 mg/kg (tối đa 500 mg) uống 1 lần vào ngày thứ 1, tiếp theo là 5 mg/kg/lần/ngày (tối đa 250 mg/ngày) cho vào ngày thứ 2 đến ngày thứ 5.

Bệnh mắt hột: 20 mg/kg (tối đa 1 g): 1 liều duy nhất. Hoặc 20 mg/kg/lần/tuần trong 3 tuần hoặc 20 mg/kg/lần, cách 4 tuần/1 lần, tổng liều: 6 tuần. **Nhiễm *Escherichia coli* (ETEC):** 10 mg/kg/lần/ngày trong 2 ngày.

Thương hàn và nhiễm *Salmonella*: 20 mg/kg (tối đa 1 g) ngày uống 1 lần, uống trong 5 - 7 ngày. Người cao tuổi: liều như người lớn.

Tồn thương gan, thận: Có thể cần thiết phải giảm liều, tuy chura có hướng dẫn.

Tương tác thuốc

Dẫn chất nấm cựa gà: Không sử dụng đồng thời azithromycin với các dẫn chất nấm cựa gà vì có khả năng ngộ độc.

Các thuốc kháng acid: Khi cần thiết phải sử dụng, azithromycin chỉ được dùng ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi dùng các thuốc kháng acid, trừ azithromycin uống giải phóng chậm.

Carbamazepin: Trong nghiên cứu được động học ở những người tình nguyện khỏe mạnh, không thấy ảnh hưởng nào đáng kể tới nồng độ carbamazepin hoặc các sản phẩm chuyển hóa của chúng trong huyết tương.

Cimetidin: Được động học của azithromycin không bị ảnh hưởng

nếu uống một liều cimetidin trước khi sử dụng azithromycin 2 giờ. Cotrimoxazol: Khi phối hợp không cần chỉnh liều. Cyclosporin: Một số kháng sinh nhóm macrolid làm tăng nồng độ của cyclosporin, vì vậy cần theo dõi nồng độ và điều chỉnh liều dùng của cyclosporin cho thích hợp.

Digoxin: Đối với một số người bệnh, azithromycin có thể ảnh hưởng đến chuyển hóa digoxin trong ruột. Vì vậy khi sử dụng đồng thời 2 thuốc này, cần phải theo dõi nồng độ digoxin vì có khả năng làm tăng hàm lượng digoxin.

Methylprednisolon: Những nghiên cứu được thực hiện trên những người tình nguyện khỏe mạnh đã chứng tỏ rằng azithromycin không có ảnh hưởng đáng kể nào đến được động học của methylprednisolon.

Pimosid: Chống chỉ định phối hợp với các macrolid vì nguy cơ QT kéo dài và nhiều tai biến tim mạch nghiêm trọng.

Theophyllin: Chưa thấy bất kỳ ảnh hưởng nào đến được động học khi 2 thuốc azithromycin và theophyllin cùng được sử dụng ở những người tình nguyện khỏe mạnh, nhưng nói chung nên theo dõi nồng độ theophyllin khi cùng sử dụng 2 thuốc này cho người bệnh.

Thuốc kháng retrovirus: Thuốc ức chế protease HIV (atanazavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir): không cần điều chỉnh liều. Riêng đối với nelfinavir, phải theo dõi sát các ADR của azithromycin. Thuốc ức chế enzym phiên mã ngược kháng retrovirus không nucleosid (efavirenz): không cần điều chỉnh liều. Thuốc kháng retrovirus nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược (didanosin, zidovudin): không cần điều chỉnh liều.

Thuốc làm giảm lipid máu: Nhà sản xuất cho rằng khi phối hợp azithromycin với atorvastatin, không cần phải điều chỉnh liều. Tuy nhiên, có một bệnh nhân dùng dài ngày lovastatin, khi uống azithromycin (250 mg/ngày trong 5 ngày) đã bị tiêu cơ vân. Tuy cơ chế của tương tác này chưa được xác định, cần phải cân nhắc khi phối hợp azithromycin, erythromycin hoặc clarithromycin với lovastatin.

Warfarin: Khi nghiên cứu về được động học trên những người tình nguyện khỏe mạnh dùng liều đơn 15 mg warfarin, azithromycin không ảnh hưởng đến tác dụng chống đông máu. Có thể sử dụng 2 thuốc này đồng thời, nhưng vẫn cần theo dõi thời gian đông máu của người bệnh.

Độ ổn định và bảo quản

Đóng gói trong bao bì kín, tránh ẩm và ánh sáng, bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Triệu chứng điển hình quá liều của kháng sinh macrolid thường là giảm sức nghe, buồn nôn, nôn và ỉa chảy. LD 50 uống ở chuột: 3 000 - 4 000 mg/kg.

Xử trí: Rửa dạ dày và điều trị hỗ trợ.

Thông tin qui chế

Azithromycin 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

Acizit; Agitro; AlembicAzithral; Alozilacto; Arioxina; Asiclacin; Athxin; Ausmax; Azee; Azencin; Azicap 250; Azicine; Aziefranc; Aziefti; Azieurolife; Azifar 500; Azifonten 250; Azigene; Azikago; Azikid; Azilide; Azimax 250; Azindus 500; Aziplus; Azirode; Azirute; Azismile Dry Syrup; Azissel; Azithfort; Azithrin-250; Azitino;

Azitnew; Azitomex; Azitromicina Farmoz; Aziuromine; Aziwok; Azizi; Azoget; Azotimax; Azyter; Azythronat; Babyzirmax; Becazithro; Binozyt; Bivazit; Cadiazith; Capzith 250; Carlozik; Cefren; Cromazin; Doromax; Euphoric- Azoric; Fabazixin; Frazix; Geozif; Glazi; Hamilion-500; Heptamax; Ipcazifast; Katrozax; Kazaston Caps.; Macromax; Macsure; Maczith-250; Markaz 250; Maxazith; Megazith Soft; Mulasmin-500; Mybrucin; Myeromax 500; Nadymax 500; Nawazit; Neazi; Neozith 250; Opeatrop 250; Opeazitro; Osazit oral; pms-Azimax; Puzicil; PymeAzi; Quafa-Azi 250; Ry-Ril; SaVi Azit; Sazith-250; Sisocin; Sukanlov; Synazithral; Synerzith; Tauxiz; Tazamax Dry; Thromax; Thromiz-500; Tobpit; Trom 250; Vizicin 125; Zaha; Zikiss; Zithronam; Zitrex 500; Zitrocin-OPC; Zitrolid; Zitromax; Zybitrip; Zycin DT; Zylyte 100 DT; Zymycin.

AZTREONAM

Tên chung quốc tế: Aztreonam.

Mã ATC: J01DF01.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm beta-lactam (monobactam).

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột pha tiêm (chứa L-arginin 780 mg/g): lọ 0,5 g, 1 g, 2 g.
Dịch tiêm truyền 1 g/50 ml (trong 3,4% dextrose), 2 g/50 ml (trong 1,4% dextrose).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Aztreonam là một monobactam và là một kháng sinh beta-lactam đơn vòng tổng hợp, có tác dụng trên nhiều vi khuẩn ura khí Gram âm. Các monobactam không giống các beta-lactam ở chỗ cấu trúc của chúng chỉ gồm có một vòng beta-lactam và lúc đầu được sản xuất từ *Chromobacterium violaceum*. Do sự khác nhau về cấu trúc, nên ít nguy cơ dị ứng chéo với các beta-lactam khác.

Tác dụng diệt khuẩn của aztreonam là do thuốc ức chế quá trình tổng hợp vỏ tế bào vi khuẩn nhờ liên kết với protein gắn penicilin-3 (PBP-3) và có một số ái lực đối với PBP1a của vi khuẩn Gram âm nhạy cảm. Aztreonam thường có tính chất diệt khuẩn, nhưng diệt khuẩn chậm hơn so với một số kháng sinh beta-lactam khác như imipenem, cefotaxim, cefoxitin, ceftriaxon, vì aztreonam ít gắn vào PBP1a và 1b của các vi khuẩn nhạy cảm đó.

Aztreonam có phô kháng khuẩn hẹp, chỉ tác dụng trên các vi khuẩn Gram âm, gồm cả trực khuẩn mủ xanh (*Pseudomonas aeruginosa*). Thuốc không có tác dụng trên các vi khuẩn Gram dương; các vi khuẩn ký khí, chlamydia, mycoplasma, nấm và virus.

Aztreonam có tác dụng kháng khuẩn tốt với nhiều vi khuẩn Gram âm, đặc biệt với *E. coli*, *Klebsiella*, các loài *Proteus* khác nhau, *Serratia*, *Haemophilus influenzae*, lậu cầu và màng não cầu. Thuốc cũng tác dụng trực khuẩn mủ xanh (*Pseudomonas aeruginosa*), nhưng không mạnh bằng một vài kháng sinh khác.

Thuốc rất bền vững với nhiều beta-lactamase, bao gồm cả hai enzym qua trung gian plasmid và thể nhiễm sắc. Aztreonam là một chất kích thích sản xuất beta-lactamase kém và thường không gây cảm ứng hoạt tính enzym của vi khuẩn qua trung gian thể nhiễm sắc. Kháng thuốc: Invitro, đã tạo ra một số chủng kháng aztreonam *E. cloacae* lúc đầu nhạy cảm với thuốc. Một số chủng *E. cloacae* kháng aztreonam đã xuất hiện trong khi điều trị. *E. cloacae* kháng aztreonam cũng có thể kháng cephalosporin thế hệ thứ 3 và penicillin phô rộng, nhưng có thể nhạy cảm với imipenem. Kháng aztreonam ở 1 số chủng *E. cloacae* liên quan tới biến đổi protein ở màng ngoài vi khuẩn và/hoặc các yếu tố khác làm thay đổi tính thám của vi khuẩn đối với thuốc.

Thuốc không có tác dụng trên các vi khuẩn Gram dương, nên khi điều trị bằng aztreonam, có thể gây nguy cơ “bội nhiễm” các vi khuẩn này.

Thuốc không được dùng đơn độc theo kinh nghiệm đối với người bệnh nặng (thí dụ sốt kèm theo giảm bạch cầu trung tính, nhiễm khuẩn trong bệnh viện) vì có thể do vi khuẩn Gram dương hoặc hỗn hợp vi khuẩn ura - ký khí. Trong các trường hợp này, phải phối hợp thêm một kháng sinh nữa như với một aminoglycosid, clindamycin, erythromycin, metronidazol, penicilin hoặc vancomycin. Không nên phối hợp với kháng sinh kích thích sản xuất beta-lactamase (cefoxitin, imipenem).

Trước khi dùng aztreonam, cần phải xác định vi khuẩn gây bệnh. Thuốc cũng dùng để điều trị viêm màng não ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ.

Dược động học

Hấp thu: Aztreonam hấp thu kém qua đường tiêu hóa do đó phải tiêm. Hấp thu tốt sau khi tiêm bắp và nồng độ đỉnh huyết thanh thường đạt được trong vòng một giờ. Tuy nồng độ đỉnh huyết thanh sau một liều tiêm bắp thấp hơn một ít so với nồng độ đỉnh huyết thanh đạt được sau tiêm tĩnh mạch một liều tương đương, nhưng nồng độ aztreonam huyết thanh một giờ hoặc trên một giờ tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch đều tương tự. Sau khi tiêm một liều 1 g, nồng độ đỉnh huyết tương khoảng 46 mcg/ml đã đạt được trong vòng một giờ.

Ở người lớn có chức năng gan và thận bình thường, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch aztreonam nhiều liều (0,5 - 1 g) cách 8 giờ/lần trong 7 ngày cho thấy nồng độ cao nhất hoặc thấp nhất không tăng sau liều lặp lại và thuốc không tích lũy.

Phân bố: Aztreonam phân bố rộng rãi trong các mô cơ thể, dịch tủy não, chất tiết phế quản, dịch màng bụng, xương, sữa mẹ và qua nhau thai.

Thể tích phân bố: Sơ sinh: 0,26 - 0,36 lít/kg; Trẻ em: 0,2 - 0,29 lít/kg; Người lớn: 0,2 lít/kg.

Gắn vào protein: 56%.

Thải trừ: Aztreonam chuyển hóa một phần. Chất chuyển hóa chính là SQ-26992, không có hoạt tính và được tạo ra bằng cách mở vòng beta-lactam. Nửa đời thải trừ dài hơn nửa đời thuốc mẹ.

Nửa đời thải trừ: Sơ sinh: < 7 ngày, ≤ 2,5 kg: 5,5 - 9,9 giờ; < 7 ngày, > 2,5 kg: 2,6 giờ. Một tuần tuổi - một tháng tuổi: 2,4 giờ. Trẻ 2 tháng tuổi - 12 tuổi: 1,7 giờ. Trẻ bị xơ nang tuyến tụy: 1,3 giờ. Người lớn: 1,3 - 2 giờ (nửa đời kéo dài ở người suy thận).

Thải trừ: 60 - 70% thải trừ qua nước tiểu dưới dạng thuốc không chuyển hóa và một phần qua phân.

Thẩm phân: Có thể thẩm phân vừa phải.

Thẩm phân máu: 27% - 58% trong 4 giờ.

Thẩm phân màng bụng: với 6 giờ lưu dịch thẩm phân trong ổ bụng, loại bỏ khoảng 10% một liều đơn 1 g tiêm tĩnh mạch vào dịch thẩm phân trong vòng 48 giờ sau khi tiêm.

Chỉ định

Nhiễm khuẩn nặng do các vi khuẩn nhạy cảm với aztreonam như: nhiễm khuẩn máu, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, nhiễm khuẩn da và cấu trúc da, nhiễm khuẩn xương khớp, nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới, nhiễm khuẩn trong ổ bụng, nhiễm khuẩn phụ khoa do vi khuẩn Gram âm hoặc bệnh lậu, sốt kèm giảm bạch cầu trung tính (phải phối hợp với vancomycin).

Chống chỉ định

Tiền sử dị ứng với aztreonam.

Thận trọng

Trước khi dùng aztreonam cần hỏi kỹ tiền sử phản ứng với các

thuốc kháng khuẩn gồm các kháng sinh beta-lactam khác. Giữa các kháng sinh beta-lactam hai vòng (penicilin, cephalosporin, cephamicin và carbapenem) có dị ứng chéo một phần. Tuy ít có dị ứng chéo giữa kháng sinh beta-lactam hai vòng và aztreonam nhưng cũng cần thận trọng đối với người có tiền sử dị ứng đặc biệt với thuốc.

Dùng aztreonam có thể làm các vi khuẩn không nhạy cảm, đặc biệt các vi khuẩn Gram dương (tụ cầu vàng, *S. pneumoniae*) hoặc nấm phát triển quá mức. Phải theo dõi sát, nếu có bội nhiễm, phải điều trị.

Cần phân biệt ia chảy do *Clostridium difficile* khi dùng aztreonam với ia chảy gây ra do aztreonam.

Phải thận trọng khi dùng aztreonam cho người suy thận hay suy gan. Phải giảm liều và số lần cho aztreonam đối với người suy thận. Kiểm tra chức năng gan một lần mỗi tuần, nhưng nhà sản xuất nghi ngờ sự cần thiết này.

Độ an toàn và tính hiệu quả của aztreonam trên tĩnh mạch đối với trẻ 9 tháng tuổi và dưới 9 tháng tuổi chưa được xác định đầy đủ. Aztreonam đã được dùng tiêm bắp và tĩnh mạch cho một số ít trẻ sơ sinh và một tháng tuổi chưa thấy tác dụng phụ.

Thời kỳ mang thai

Aztreonam qua được nhau thai và vào tuần hoàn thai nhi. Thủ trên súc vật không có dấu hiệu của nguy cơ gây độc cho thai.

Kinh nghiệm thu được trên người mang thai còn ít. Chỉ dùng khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Một lượng rất nhỏ aztreonam tiết vào sữa. Hấp thu aztreonam qua đường tiêu hóa kém (< 1%) có thể hạn chế tác dụng phụ cho trẻ, không có nguy cơ cho trẻ. Tuy vậy nhà sản xuất vẫn khuyến cáo ngừng cho bú tạm thời khi dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hay xảy ra nhất là phản ứng tại chỗ tiêm (khoảng 2%) và khó chịu.

Thường gặp, ADR > 1/100

Da: Kích ứng, nổi ban.

İa chảy, buồn nôn, nôn

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: vị giác thay đổi, loét mồm.

Da: Ban đỏ đa dạng, tăng nguy cơ chảy máu, viêm da tróc vẩy.

Khác: Nhiễm nấm *Candida*, viêm âm đạo.

Hiem gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, đau ngực, chóng mặt, đau cơ, sốt, đau đầu.

Máu: Tăng bạch cầu ura eosin, tăng thời gian prothrombin và thời gian thromboplastin tàng phân, tăng tiểu cầu, giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu, giảm toàn thể huyết cầu, xuất huyết, test Coomb dương tính.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp, điện tim đột bất thường.

Thần kinh trung ương: Chứng dị cảm, lú lẫn, ù tai, rối loạn giấc ngủ.

Da: Phù mạch, ngứa, mày đay, ban xuất huyết.

Gan: Vàng da, viêm gan, tăng nhất thời transaminase và phosphatase kiềm.

Hô hấp: Co thắt phế quản, hắt hơi.

Thần kinh: Động kinh, co cứng cơ.

Sinh dục - tiết niệu: Tăng creatinin huyết thanh.

Mắt: Nhìn đôi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng thuốc và tiến hành điều trị hỗ trợ (duy trì thông khí, dùng

adrenalin, amin tăng huyết áp, kháng histamin, corticosteroid) khi xảy ra các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng hoặc phản ứng dị ứng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Tiêm bắp, tĩnh mạch trong màng bụng.

Tiêm tĩnh mạch ngắt quãng (tiêm trong 3 - 5 phút): pha với 6 - 10 ml nước cất để tiêm.

Truyền tĩnh mạch ngắt quãng: Lọ 100 ml chứa 500 mg, 1 g hoặc 2 g aztreonam pha với dung dịch phù hợp để tiêm để có nồng độ không được quá 20 mg/ml; mỗi gam aztreonam phải pha ít nhất với 50 ml dung dịch tiêm phù hợp.

Truyền tĩnh mạch ngắt quãng phải truyền trong 20 - 60 phút.

Tiêm bắp (tiêm sâu): phải pha ít nhất với 3 ml (nước cất, dung dịch natri clorid 0,9%) cho mỗi gam aztreonam.

Liều lượng: Không được dùng liều thấp hơn liều thường dùng được khuyến cáo.

Người lớn: Điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu: 500 mg hoặc 1 g cách nhau 8 hoặc 12 giờ, tiêm tĩnh mạch hay tiêm bắp. Nhiễm khuẩn toàn thân nặng vừa: liều thường dùng: 1 g tiêm tĩnh mạch hoặc 2 g tiêm tĩnh mạch cách nhau 8 hay 12 giờ. Nhiễm khuẩn nặng, đe dọa tĩnh mạch, đặc biệt nhiễm khuẩn do *P. aeruginosa*: 2 g tiêm tĩnh mạch cách nhau 6 hoặc 8 giờ.

Liều tối đa aztreonam cho người lớn: 8 g/ngày.

Người cao tuổi: phải dựa vào chức năng thận.

Trẻ em: ≥ 9 tháng tuổi, chức năng thận bình thường: 30 mg/kg tiêm tĩnh mạch cách 8 giờ/lần để điều trị nhiễm khuẩn nhẹ tới vừa, hoặc 30 mg/kg cách 6 giờ hoặc 8 giờ/lần để điều trị nhiễm khuẩn từ vừa đến nặng. Liều tối đa khuyến cáo cho trẻ em: 120 mg/kg/ngày. Nếu bị xơ nang tuyến tụy, liều có thể cao hơn đã từng dùng liều 50 mg/kg cách 6 hoặc 8 giờ/lần (nghĩa là 150 - 200 mg/kg/ngày).

Độ an toàn dùng aztreonam cho trẻ sơ sinh chưa được xác định, nhưng đã được khuyến cáo: < 1 tuần tuổi (cân nặng ≤ 2 kg): 30 mg/kg cách 12 giờ/lần hoặc 30 mg/kg cách 8 giờ/lần cho trẻ nặng > 2 kg.

Sơ sinh 1 - 4 tuần tuổi: 30 mg/kg cách 8 giờ/lần (cân nặng ≤ 2 kg), hoặc cách 6 giờ/lần (cân nặng > 2 kg). Liều 30 mg/kg cách 12 giờ/lần thích hợp đối với trẻ sơ sinh rất nhẹ cân (< 1,2 kg).

Thời gian điều trị: Thời gian điều trị phụ thuộc vào loại và mức độ nhiễm khuẩn, đáp ứng lâm sàng và vi khuẩn của người bệnh. Thời gian thông thường điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng 5 - 10 ngày, nếu có biến chứng phải ít nhất tiếp tục tới 10 - 18 ngày. Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới: 5 - 18 ngày; nhiễm khuẩn nặng (nhiễm khuẩn huyết): liều pháp kéo dài hơn.

Suy thận: Đối với trẻ em chưa có liều khuyến cáo. Người lớn nhất là cao tuổi, phải dựa vào độ thanh thải creatinin (Cl_{cr}): Người lớn: $Cl_{cr} > 30 \text{ ml/phút}/1,73 \text{ m}^2$: liều thường dùng. Nếu Cl_{cr} : 10 - 30 ml/phút: liều dầu tấn công 500 mg, 1 g hoặc 2 g, sau đó cho liều duy trì bằng 1/2 liều thường dùng (nghĩa là 250 mg, 500 mg hoặc 1 g) cách nhau một khoảng thời gian thông thường. Nếu $Cl_{cr} < 10 \text{ ml/phút}$ (bao gồm cả người bệnh thâm phân máu): 1 liều tấn công dầu tiên bằng liều thường dùng (nghĩa là 500 mg, 1 g hoặc 2 g), sau đó cho liều duy trì bằng 1/4 liều thường dùng (nghĩa là 125 mg, 250 mg hoặc 500 mg) cho cách nhau một khoảng thời gian thường dùng. Vì aztreonam loại bỏ được bằng thâm phân máu, nên người thâm phân máu phải được bổ sung 1 liều aztreonam bằng 1/4 liều dầu tiên (nghĩa là 62,5 mg, 125 mg hoặc 250 mg) ngay sau mỗi lần thâm phân.

Người lớn thâm phân màng bụng: Liều dầu tấn công aztreonam bằng liều thường dùng (nghĩa là 500 mg, 1 g hoặc 2 g) sau đó liều duy trì bằng 1/4 liều thường dùng (nghĩa là 125 mg, 250 mg hoặc

500 mg) cách nhau một khoảng thời gian thường dùng. Suy gan: kinh nghiệm còn ít. Một số khuyến cáo giảm 20 - 25% liều ở người xơ gan do rượu, đặc biệt khi dùng aztreonam kéo dài. Một số khác dùng không cần giảm liều nếu chức năng thận vẫn tốt.

Tương tác thuốc

Kết hợp aztreonam với aminoglycosid có tác dụng hiệp đồng chống trực khuẩn mù xanh hoặc một vài vi khuẩn họ *Enterobacteriaceae* gồm một số chủng *Enterobacter*, *E. coli*, *Klebsiella* và *Serratia*. Dùng đồng thời aztreonam với một vài kháng sinh beta-lactam (như piperacilin, latamoxef, cefoperazon, cefotaxim) có tác dụng cộng hợp hoặc hiệp đồng kháng khuẩn.

Aztreonam và clindamycin cho tác dụng hiệp đồng kháng khuẩn trên một vài chủng *E. coli*, *Klebsiella* hoặc *Enterobacter*.

Kết hợp aztreonam với acid clavulanic (chất ức chế beta-lactamase) cho tác dụng hiệp đồng chống lại một vài chủng *Enterobacter*, *Klebsiella* hoặc *Bacteroides fragilis* tiết beta-lactamase đã kháng lại aztreonam nếu dùng đơn độc.

Độ ổn định và bảo quản

Nên giữ dạng bột pha tiêm ở nhiệt độ dưới 40 °C, tốt nhất là từ 15 đến 30 °C, tránh ẩm; dưới tác dụng của ánh sáng mạnh, thuốc có thể chuyển màu thành vàng nhạt.

Aztreonam bền vững nhất ở pH 6. Trong dung dịch acid có pH 2 - 5, thuốc bị mất tác dụng do đồng phân hóa ở mạch nhánh có chức oxim và thủy phân vòng beta-lactam. Thuốc cũng mất tác dụng trong dung dịch có pH < 1 hoặc pH > 8.

Sau khi pha thành dung dịch để tiêm bắp, thuốc có thể giữ được hiệu lực trong 48 giờ ở 15 - 30 °C và trong 7 ngày nếu để lạnh từ 2 - 8 °C. Các dung dịch tiêm bắp pha bằng nước có chất bảo quản hoặc bằng dung dịch natri clorid có chất bảo quản (như alcool benzyllic hoặc các paraben) thì phải dùng ngay sau khi pha.

Sau khi pha thành dung dịch có nồng độ không quá 2% (20 mg/ml) để tiêm tĩnh mạch, thuốc có thể giữ được hiệu lực trong 48 giờ ở 15 - 30 °C hoặc trong 7 ngày nếu giữ ở 2 - 8 °C.

Khi bột thuốc đã pha thành dung dịch tiêm tĩnh mạch không phải bằng nước vô trùng pha tiêm hoặc dịch truyền natri clorid 0,9% và có nồng độ quá 2% thì dùng ngay sau khi pha. Ở nồng độ lớn hơn 2% nếu pha bằng nước vô trùng pha tiêm hoặc dịch truyền natri clorid 0,9% thuốc bền vững trong 48 giờ ở 2 - 8 °C.

Dung dịch aztreonam có thể làm đông lạnh ngay sau khi pha chế và bền vững tới 3 tháng ở nhiệt độ - 20 °C. Có thể làm tan băng các dung dịch này bằng cách để ở 15 - 30 °C hoặc để ở trong tủ lạnh qua đêm. Những dung dịch đã được làm tan băng và giữ ở nhiệt độ phòng nên dùng trong 24 giờ, còn những dung dịch đã được làm tan băng và giữ ở 2 - 8 °C nên dùng trong vòng 72 giờ sau khi chuyển ra khỏi tủ đá. Dung dịch đã được làm tan băng không được làm đông lạnh trở lại.

Hỗn hợp aztreonam và clindamycin phosphat, gentamicin sulfat hoặc tobramycin sulfat trong dịch truyền natri clorid 0,9% hoặc dịch truyền dextrose 5% giữ được hiệu lực trong 48 giờ ở nhiệt độ 25 °C và trong 7 ngày nếu để trong tủ lạnh.

Hỗn hợp của aztreonam và vancomycin hydrochlorid trong dung dịch thâm tách màng bụng chứa 4,25% dextrose giữ được hiệu lực trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng.

Tương kỵ

Aztreonam tương kỵ với nafcillin natri, cephradin, vancomycin hoặc metronidazol, do đó các thuốc này phải dùng tách riêng.

Quá liều và xử trí

Điều trị hỗ trợ (duy trì thông khí hô hấp, dùng adrenalin, amin tăng huyết áp, kháng histamin, corticoid).

Nếu cần thì thâm tách máu hoặc thâm tách màng bụng để loại trừ aztreonam ra khỏi huyết thanh.

BACITRACIN

Tên chung quốc tế: Bacitracin.

Mã ATC: D06AX05, J01XX10, R02AB04.

Loại thuốc: Kháng sinh.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc mỡ: 500 đơn vị/g, tuýp 15 g, 30 g.

Mỡ mắt: 500 đơn vị/g, tuýp 3,5 g.

Bột pha tiêm 50 000 đơn vị dùng tiêm bắp.

Bacitracin thường được dùng ngoài, dưới dạng đơn chất hoặc phức hợp bacitracin kẽm kết hợp với neomycin, polymyxin B, corticosteroid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Bacitracin là kháng sinh polypeptid tạo ra bởi *Bacillus subtilis*. Kháng sinh gồm 3 chất riêng biệt: Bacitracin A, B và C, trong đó bacitracin A là thành phần chính. Bacitracin có hoạt lực ít nhất là 40 đơn vị hoạt tính bacitracin trong 1 mg.

Trước đây bacitracin được dùng để tiêm bắp, nhưng hiện nay thuốc chỉ dùng hạn chế vì độc tính với thận cao. Chủ yếu thuốc được dùng tại chỗ dưới dạng kem, thuốc mỡ, thuốc bột. Không được tiêm tĩnh mạch do gây viêm tĩnh mạch huyết khối nặng.

Bacitracin có thể có tác dụng diệt khuẩn hoặc kìm khuẩn, phụ thuộc vào nồng độ thuốc đạt được tại vị trí nhiễm khuẩn và vào sự nhạy cảm của vi khuẩn gây bệnh. Bacitracin ức chế vi khuẩn tổng hợp vỏ tế bào, do ngăn cản chức năng của phân tử vận chuyển lipid qua màng tế bào, ngăn cản sáp nhập các acid amin và nucleotid vào vỏ tế bào. Bacitracin cũng gây tổn hại màng bào tương của vi khuẩn và khác với penicillin, nó có tác dụng chống các thế nguyên sinh.

Phổ tác dụng: Bacitracin có tác dụng đối với nhiều vi khuẩn Gram dương như *Staphylococcus* (kể cả một số chủng kháng penicilin G), *Streptococcus* (đặc biệt với *streptococcus* nhóm A), cầu khuẩn kỵ khí, *Corynebacterium* và *Clostridium*. *In vitro*, nồng độ 0,05 - 0,5 microgam/ml bacitracin ức chế hầu hết các chủng *Staphylococcus aureus* nhạy cảm. Thuốc cũng có tác dụng đối với *Actinomyces*, *Treponema pallidum* và một vài vi khuẩn Gram âm khác như *Neisseria* và *Haemophilus influenzae*, mặc dù phần lớn các vi khuẩn Gram âm kháng bacitracin.

Kháng thuốc: Đối với vi khuẩn nhạy cảm, thường ít xảy ra kháng thuốc và nếu có thì cũng xuất hiện chậm. *Staphylococcus*, kể cả các *Staphylococcus* kháng penicilin G ngày càng kháng bacitracin. Bacitracin không gây kháng chéo với các kháng sinh khác.

Bacitracin tiêm không an toàn do độc tính cao đối với thận. Hiện nay có nhiều thuốc hiệu lực và an toàn hơn, vì vậy hạn chế dùng bacitracin để tiêm.

Bacitracin và bacitracin kẽm được dùng đơn độc hoặc kết hợp với các kháng sinh khác, như neomycin hay polymyxin B, có khi cả corticosteroid, để điều trị tại chỗ các bệnh ngoài da hoặc mắt do vi khuẩn nhạy cảm.

Dược động học

Bacitracin không hấp thu qua đường tiêu hóa, qua màng phổi hoặc hoạt dịch. Bacitracin được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn khi tiêm bắp và hấp thu không đáng kể khi dùng ngoài.

Bacitracin phân bố rộng rãi trong tất cả các cơ quan của cơ thể, trong dịch cổ trường và dịch màng phổi sau khi tiêm bắp. Bacitracin ít gắn với protein. Bacitracin qua hàng rào máu - não rất ít và chỉ ở dạng vết trong dịch não tuy, trừ khi màng não bị viêm.

Sau khi uống, bacitracin bài tiết vào phân. Sau một liều tiêm bắp, 10 - 40% liều được bài tiết chậm qua cầu thận và xuất hiện ở nước tiểu trong vòng 24 giờ. Một lượng lớn bacitracin không được tìm thấy và người ta cho là nó bị giữ lại hoặc bị phá hủy trong cơ thể.

Chỉ định

Dùng tại chỗ:

Mắt: Nhiễm khuẩn nồng do vi khuẩn nhạy cảm như chép, viêm mi và bờ mi, viêm kết mạc cấp và慢, loét giác mạc, viêm giác mạc và viêm túi lệ.

Da: Nhiễm khuẩn nồng ngoài da do vi khuẩn nhạy cảm.

Đường dùng toàn thân:

Hiện nay hầu như không có chỉ định; nếu có chỉ định, chỉ dùng cho trẻ nhỏ viêm phổi và tràn mủ màng phổi do tụ cầu ở trẻ nhỏ (nhưng hiện nay đã có nhiều kháng sinh khác thay thế như nafcillin, oxacilin, vancomycin hoặc linezolid).

Bacitracin dùng đường uống để điều trị ỉa chảy hoặc viêm đại tràng do *Clostridium difficile*. Hiện nay đã được thay thế bằng metronidazol uống hoặc vancomycin uống.

Chống chỉ định

Có tiền sử quá mẫn với thuốc.

Tiêm bắp cho người lớn và trẻ em (trừ trẻ nhỏ viêm phổi do tụ cầu).

Thận trọng

Bacitracin dùng để bôi ngoài da. Thuốc có thể gây phản ứng dị ứng chậm. Cũng có thể gây trạng thái giống sốc sau khi bôi ngoài da ở những người bệnh quá mẫn. Cần thận trọng khi xoa trên vết thương hở. Bacitracin hấp thu qua vết thương, bàng quang, dịch ổ bụng, có thể gây ra tác dụng phụ mặc dù độc tính này thường do neomycin phối hợp. Bacitracin thường dùng ở dạng phối hợp với các neomycin và polymyxin B sulfat. Không nên điều trị bằng chế phẩm này quá 7 ngày.

Bacitracin tiêm bắp gây độc nặng với thận, gây suy thận do hoại tử cầu thận và ống thận. Phải kiểm tra chức năng thận trước và trong quá trình điều trị. Nếu thấy độc với thận thì ngừng thuốc ngay. Tránh dùng kết hợp với các thuốc khác cũng gây độc với thận. Nên uống nhiều nước.

Thời kỳ mang thai

Chưa có thông báo nói đến sử dụng bacitracin gây quái thai. Tuy vậy không được sử dụng bacitracin trong khi mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có thông tin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Do bacitracin độc nặng với thận, do đó rất hạn chế tiêm bắp thuốc này vì có nhiều kháng sinh có tác dụng tốt hơn và an toàn hơn.

Dùng đường toàn thân:

Thường gặp suy thận do hoại tử cầu thận và ống thận. Nôn và buồn nôn có thể xảy ra, đau tại nơi tiêm. Phản ứng mẫn cảm bao gồm phát ban và phản ứng quá mẫn.

Dùng tại chỗ: Độc tính mức độ thấp.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Phát ban và phản ứng quá mẫn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng điều trị nếu có suy thận xảy ra hoặc phản ứng quá mẫn, ngứa, rát bỏng, viêm tấy.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Toàn thân: Thuốc chỉ tiêm bắp. Dạng uống chỉ có ở bệnh viện.

Tiêm bắp: Tiêm vào 1/4 phía trên và ngoài của mông. Phải thay đổi

vị trí tiêm mỗi lần tiêm.

Bột pha tiêm phải pha vào dung dịch natri clorid 0,9% có chứa 2% procain hydroclorid. Thêm 9,8 ml dung dịch pha vào lọ chứa 50 000 đv, sẽ cho 1 dung dịch chứa 5 000 đv bacitracin/ml. Dung dịch < 5 000 đv/ml hoặc > 10 000 đv/ml không được dùng.

Liều lượng:

Tiêm bắp cho trẻ sơ sinh viêm phổi và tràn mủ màng phổi do tụ cầu khuẩn nhạy cảm với bacitracin:

Trẻ sơ sinh ≤ 2,5 kg: 900 đơn vị/kg/ngày chia 2 - 3 lần;

Trẻ sơ sinh > 2,5 kg: 1000 đơn vị/kg/ngày chia 2 - 3 lần. Không được vượt quá liều quy định trên và không được kéo dài quá 12 ngày.

Uống: Ỉa chảy và viêm đại tràng do *Clostridium difficile* ở người lớn: Uống 20 000 - 25 000 đơn vị/lần, cách 6 giờ/lần, trong 7 - 10 ngày.

Dùng tại chỗ:

Ngoài da: Bôi 1 - 5 lần/ngày.

Mắt: Bôi 1 dài (khoảng 1 cm) mỡ chứa 500 đơn vị/g vào kết mạc, cách 3 - 4 giờ/lần nếu viêm cấp, hoặc 2 - 3 lần/ngày nếu viêm nhẹ, trong 7 - 10 ngày. Có thể dùng thuốc mỡ bôi vào bờ mi trong trường hợp viêm mi và bờ mi.

Tưới: Dung dịch 50 - 100 đv/ml trong dung dịch natri clorid 0,9%, dung dịch Ringer Lactat, hoặc nước cất vô khuẩn để tưới. Tắm gạc vào dung dịch để tưới 1 - 5 lần/ngày hoặc khi cần trong khi làm thủ thuật.

Tương tác thuốc

Dùng bacitracin toàn thân, đồng thời hoặc tiếp theo các thuốc khác có độc tính với thận (thí dụ colistin, kanamycin, neomycin, polymyxin, streptomycin) sẽ làm tăng độc tính ở thận. Tránh phối hợp.

Bacitracin làm tăng tác dụng chẹn thần kinh cơ của một số thuốc có tác dụng chẹn thần kinh cơ và thuốc gây tê, gây mê dùng trong phẫu thuật hoặc hậu phẫu.

Độ ổn định và bảo quản

Bacitracin bột vô khuẩn được bảo quản ở 2 - 15 °C và tránh ánh sáng trực tiếp.

Các dung dịch bacitracin bị phân hủy nhanh do oxy hóa ở nhiệt độ phòng. Các dung dịch sẽ ổn định trong 1 tuần nếu được bảo quản ở 2 - 8 °C. Các dung môi có chứa paraben không được dùng để pha bacitracin bột, vì nó sẽ làm đặc hoặc làm kết tủa thuốc. Bacitracin mất nhanh tác dụng trong dung dịch có pH thấp hơn 4 hoặc cao hơn 9.

Bacitracin kẽm bền vững hơn bacitracin và có thể bảo quản được 18 tháng ở nhiệt độ tới 40 °C mà không mất tác dụng đáng kể. Thuốc mỡ bacitracin kẽm - neomycin bền vững hơn thuốc mỡ bacitracin - neomycin.

Tương kỵ

Dung dịch bacitracin sẽ bị kết tủa bởi các dung dịch chứa paraben hoặc các muối kim loại nặng và bị mất hoạt lực bởi benzoat, salicylat, tanat, cetylpyridinium clorid, benzalkonium clorid, natri lauryl sulfat, ichetammol, phenol.

Thông tin quy chế

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

Tên thương mại

Orovalat.

BACLOFEN

Tên chung quốc tế: Baclofen.

Mã ATC: M03BX01.

Loại thuốc: Thuốc giãn cơ vân.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 10 mg; 20 mg.

Dung dịch đậm đặc để pha loãng và tiêm truyền trong màng não tủy (intrathecal): 0,5 mg/ml; 2 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Baclofen là một thuốc tương tự acid alpha-aminobutyric, có tác dụng giãn cơ vân. Baclofen làm giảm tần số và biên độ của co thắt cơ ở bệnh nhân có tổn thương tủy sống. Thuốc có tác dụng chủ yếu trên tủy sống, ngăn cản giải phóng các chất dẫn truyền thần kinh kích thích và ức chế các phản xạ đơn synap và nhiều synap bằng cách phong bế dẫn truyền kích thích ở synap. Do baclofen chứa cả hai GABA và phenylethylamin nên thuốc hoạt hóa một trong các chất dẫn truyền thần kinh ức chế đó. Dùng liều cao baclofen gây ức chế hệ thần kinh trung ương (buồn ngủ, mất điều hòa, ức chế hô hấp và tim mạch) nên thuốc được coi là có tác dụng ở các vị trí trên tủy sống. Khi tiêm baclofen vào trong màng não tủy, thuốc làm tăng giảm đau và làm giảm co cứng cơ.

Dược động học

Hấp thu: Thuốc hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn từ đường tiêu hoá nhưng thay đổi nhiều giữa các người bệnh. Thuốc hấp thu qua đường tiêu hoá giảm khi tăng liều. Nồng độ thuốc trong huyết thanh có tác dụng điều trị dao động từ 80 - 395 nanogam/ml. Sau khi uống 40 mg baclofen ở người khỏe mạnh, nồng độ đỉnh trong máu 500 - 600 nanogam/ml đạt được trong vòng 2 - 3 giờ và nồng độ duy trì trên 200 nanogam/ml trong 8 giờ. Thuốc uống có thể không tác dụng ngay, có thể tác dụng sau vài giờ cho đến vài tuần. Sau khi tiêm trong màng não tủy, nồng độ đồng thời baclofen trong huyết tương thấp (0 - 5 nanogam/ml), thấp gấp 100 lần so với khi uống. Sau khi tiêm, thuốc thường bắt đầu tác dụng trong vòng 0,5 - 1 giờ; tác dụng tối đa chống co cơ khoảng 4 giờ sau liều dùng và có thể kéo dài 4 - 8 giờ. Tuy vậy, thời gian bắt đầu tác dụng, tác dụng tối đa và kéo dài thay đổi theo từng người bệnh, phụ thuộc vào liều và mức độ triệu chứng. Sau khi truyền liên tục trong màng não tủy, tác dụng chống co cơ bắt đầu trong vòng 6 - 8 giờ, tối đa trong vòng 24 - 48 giờ.

Phân bố: Ở động vật, sau khi uống, baclofen phân bố rộng rãi khắp cơ thể, nhưng chỉ một lượng rất nhỏ qua hàng rào máu não.

Dữ liệu hạn chế cho thấy có độ chênh lệch giữa nồng độ thuốc ở vùng thắt lưng và bể não khoảng 4 : 1 đọc theo trực thần kinh trong khi truyền baclofen. Độ chênh lệch này không bị ảnh hưởng do tư thế người bệnh.

Baclofen qua nhau thai. Baclofen vào sữa mẹ sau khi uống, nhưng chưa biết thuốc có vào sữa mẹ không khi truyền vào màng não tủy. Ở nồng độ trong máu 10 - 300 nanogam/ml, 30% baclofen gắn vào protein huyết tương. Chuyển hóa: Chỉ khoảng 15% liều được chuyển hóa ở gan, chủ yếu do khử amin.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ: 2,5 - 4 giờ.

Thanh thải baclofen trong dịch não tủy (CSF) sau khi tiêm hoặc truyền liên tục vào trong màng não tủy xấp xỉ CSF quay vòng. Sau khi tiêm vào màng não tủy vùng thắt lưng liều 50 hoặc 100 microgam, nửa đời thải trừ trung bình trong CSF là 1,51 giờ trong 4 giờ đầu sau khi tiêm; thanh thải trung bình thuốc trong CSF là 30 ml/giờ.

Baclofen hầu như đào thải hoàn toàn trong vòng 72 giờ sau khi

uống; 70 - 80% thuốc đào thải qua nước tiểu dưới dạng không đổi hoặc dưới dạng chất chuyển hóa. Phần còn lại qua phân.

Chỉ định

Baclofen được dùng uống để điều trị chứng co cứng và các di chứng thứ phát của các rối loạn mạn tính nghiêm trọng như bệnh xơ cứng rải rác và các dạng khác của tổn thương tủy sống.

Tiêm truyền trong màng não tủy (intrathecal) để điều trị chứng co cứng nghiêm trọng nguồn gốc tủy sống ở bệnh nhân không đáp ứng đầy đủ với liệu pháp uống, và điều trị chứng co cứng khó trị thứ phát của các rối loạn mạn tính nghiêm trọng như bệnh xơ cứng rải rác và các dạng khác của bệnh cột sống như thiếu máu cục bộ tủy sống, u cột sống, viêm tủy ngang, thoái hoá đốt sống cổ, và bệnh tủy sống thoái hoá.

Được dùng tiêm truyền trong màng não tủy để điều trị chứng co cứng nguồn gốc não, kể cả liệt não và tổn thương não.

Chống chỉ định

Không dùng baclofen đối với bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với thuốc hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Sự kiểm soát cơ động kinh và điện não đồ đôi khi xấu đi ở bệnh nhân động kinh dùng thuốc. Cần theo dõi đều đặn tình trạng lâm sàng và điện não đồ của bệnh nhân khi điều trị với baclofen. Sự ức chế hệ thần kinh trung ương (TKTU) có thể tăng thêm khi dùng baclofen đồng thời với các thuốc ức chế TKTU khác, kể cả rượu. Bệnh nhân loét dạ dày - tá tràng phải dùng baclofen uống một cách thận trọng.

Bệnh nhân có các chứng loạn tâm thần, tâm thần phân liệt hoặc lú lẫn phải được điều trị thận trọng và giám sát cẩn thận vì các bệnh này có thể nặng thêm.

Nếu truyền baclofen trong màng não tủy, phải ngừng việc dùng đồng thời các thuốc chống co thắt uống, kể cả baclofen uống và phải theo dõi bệnh nhân cẩn thận. Tránh việc giảm liều hoặc ngừng thuốc chống co thắt dùng đồng thời một cách đột ngột.

Bệnh nhân được cấy bom để thực hiện liệu pháp truyền baclofen trong màng não tủy phải không có nhiễm khuẩn đồng thời. Người sử dụng liệu pháp baclofen truyền trong màng não tủy phải là người có trình độ chuyên môn và quen với kỹ thuật và liệu pháp này phải được thực hiện ở một cơ sở được trang bị đầy đủ để điều trị các biến chứng có thể xảy ra, các thiết bị hồi sức phải có sẵn. Phải theo dõi bệnh nhân cẩn thận trong giai đoạn đầu sử dụng bom, chuẩn bị liều, đổ đầy lại bình để có đáp ứng ổn định.

Ngừng đột ngột liệu pháp baclofen uống, bất luận nguyên nhân nào, đã dẫn đến ảo giác và co giật. Sự ngừng đột ngột liệu pháp baclofen truyền trong màng não tủy dẫn đến co giật, sốt cao, thay đổi trạng thái tâm thần, sự co cứng trầm trọng trở lại và sự cứng đơ cơ; trong các trường hợp hiểm, đã tiến triển tới tiêu cơ vân, suy nhiều cơ quan, và tử vong.

Cần quan tâm đặc biệt đến bệnh nhân có nguy cơ rõ về ngừng thuốc (như tổn thương tủy sống ở T6 trở lên, tiền sử triệu chứng cai thuốc đối với baclofen uống hoặc truyền trong màng não tủy). Việc điều trị triệu chứng cai thuốc đối với liệu pháp truyền baclofen trong màng não tủy gồm phục hồi việc truyền baclofen trong màng não tủy. Nếu việc này bị chậm trễ, có thể dùng các thuốc làm tăng tác dụng của GABA (như baclofen uống hoặc benzodiazepin uống hoặc tiêm tĩnh mạch) để dự phòng các di chứng có thể gây tử vong.

Nhà sản xuất cho rằng liệu pháp baclofen uống không tin cậy được để ngăn chặn tiến triển của cai thuốc truyền trong màng não tủy. **Thận trọng đối với trẻ em:** Chưa xác định sự an toàn của liệu pháp baclofen uống hoặc truyền trong màng não tủy ở trẻ em dưới 12 hoặc 4 tuổi, tương ứng.

Tác dụng trên khả năng lái xe và sử dụng máy móc: Baclofen có thể làm giảm khả năng thực hiện các hoạt động cần sự tinh táo như vận hành máy móc hoặc lái xe.

Thời kỳ mang thai

Không có nghiên cứu đầy đủ và có kiểm chứng về sử dụng baclofen ở phụ nữ mang thai, nên chỉ sử dụng thuốc này khi lợi ích thu được hơn hัน nguy cơ có thể xảy ra đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Baclofen được phân bố trong sữa người sau khi uống; không biết thuốc có phân bố vào sữa sau khi truyền trong màng não tuy hay không. Phụ nữ dùng baclofen không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

TKTW: Ngứa, chóng mặt, choáng váng, rối loạn tâm thần, mất ngủ, nói lú nhíu, mất điều hoà, giảm trương lực, mệt mỏi, lú lẫn, nhức đầu.

Thần kinh - cơ: Yếu cơ, đau cơ.

Tim mạch: Giảm huyết áp.

Da: Ban.

Tiêu hoá: Buồn nôn, táo bón.

Sinh dục - tiết niệu: Đa niệu.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100 (giới hạn ở các ADR quan trọng hoặc đe dọa sự sống):

Đau ngực, khó thở, đái khó, đái dầm, đái ra máu, liệt dương, không có khả năng xuất tinh, tiêu tiện đêm, đánh trống ngực, ngất, bí tiểu tiện; phản ứng cai thuốc đã xảy ra khi ngừng thuốc đột ngột (đặc biệt nghiêm trọng khi tiêm truyền trong màng não tuy).

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Hạ thân nhiệt.

Các ADR khác: Sảng khoái, ảo giác, trầm cảm, ù tai, co giật, dị cảm, miệng khô, thay đổi vị giác, nôn, tiêu chảy, rung giật nhãn cầu, run, rối loạn thị giác, ngứa, tăng ra mồ hôi, ức chế hô hấp hoặc tim mạch, thay đổi glucose huyết, thay đổi các trị số chức năng gan, tăng nghịch lý co cứng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu ADR xảy ra, có thể làm giảm bằng cách giảm liều dùng và tiến hành điều trị triệu chứng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Baclofen được dùng uống chia nhiều lần (3 lần/ngày) trong hoặc sau bữa ăn, hoặc tiêm truyền trong màng não tuy. Tránh ngừng thuốc đột ngột do nguy cơ gây triệu chứng cai thuốc.

Liều lượng:

Uống: Liều ban đầu của baclofen là 15 mg mỗi ngày chia làm 3 lần, tăng dần lên tùy theo đáp ứng. Một chế độ được đề xuất là mỗi lần 5 mg, ngày 3 lần trong 3 ngày, tăng lên 10 mg ngày 3 lần trong 3 ngày, sau đó cho nhu vậy tới khi đạt liều 20 mg ngày 3 lần hoặc tới khi đạt tác dụng điều trị mong muốn. Các liều cao hơn đã được dùng, nói chung không khuyến cáo các liều trên 80 - 100 mg mỗi ngày.

Bệnh nhân cao tuổi dùng liều ban đầu thấp hơn, mặc dù liều duy trì cũng giống như liều dùng cho người trẻ tuổi.

Nếu không thấy lợi ích rõ ràng trong vòng 6 tuần đạt liều lượng tối đa, thì dần dần ngừng dùng thuốc.

Tiêm truyền liên tục trong màng não tuy (để điều trị co cứng ở bệnh nhân không dung nạp hoặc không đáp ứng với baclofen uống): Trước khi bắt đầu chế độ tiêm truyền trong màng não tuy, phải dần dần ngừng mọi liệu pháp chống co thắt để tránh quá liều hoặc tương tác thuốc. Đầu tiên tiêm truyền trong màng não tuy các liều

thử nghiệm để xác định xem có lợi ích trước khi cấy một bơm truyền được kiểm soát. Bệnh nhân được theo dõi chặt chẽ trong các trung tâm có kinh nghiệm trong khi sàng lọc và ngay sau khi cấy bơm truyền thì thiết bị hồi sức phải có sẵn để dùng ngay.

Bắt đầu các liều thử nghiệm ở 25 - 50 microgam cho trong ít nhất 1 phút, và tăng thêm 25 microgam ở các khoảng cách không dưới 24 giờ cho tới khi đạt liều 100 microgam hoặc đạt đáp ứng dương tính trong khoảng 4 - 8 giờ. Bệnh nhân không đáp ứng với liều thử nghiệm 100 microgam được coi là không thích hợp đối với liệu pháp truyền trong màng não tuy.

Đối với bệnh nhân có đáp ứng dương tính kéo dài hơn 8 - 12 giờ, thì dùng liều bằng liều thử nghiệm để tiêm truyền trong 24 giờ; nếu đáp ứng với liều thử nghiệm kéo dài 8 - 12 giờ hoặc ít hơn thì dùng liều gấp đôi liều thử nghiệm. Có thể điều chỉnh liều hàng ngày nếu cần. Liều duy trì là từ khoảng 12 microgam đến 2 mg mỗi ngày ở người có co cứng nguồn gốc tuy sống, với đa số bệnh nhân được duy trì thỏa đáng ở 300 - 800 microgam mỗi ngày. Ở người có co cứng nguồn gốc não, liều duy trì là khoảng từ 22 microgam đến 1,4 mg mỗi ngày, với trung bình 276 microgam mỗi ngày ở 12 tháng và 307 microgam mỗi ngày ở 24 tháng.

Liều lượng ở trẻ em

Baclofen thường được dùng để làm giảm chứng co cứng mạn tính nghiêm trọng kết hợp với nhiều bệnh ở trẻ em. Liều uống ban đầu được khuyến cáo là 300 microgam/kg mỗi ngày chia làm 4 lần, tăng dần ở các khoảng cách 3 ngày tới khi đạt tác dụng điều trị mong muốn; các liều duy trì ở trong khoảng từ 750 microgam/kg đến 2 mg/kg mỗi ngày. Liều duy trì mỗi ngày có thể tính theo tuổi như sau:

Tuổi	Liều dùng
1 - 2 tuổi	10 - 20 mg/ngày
2 - 6 tuổi	20 - 30 mg/ngày
6 - 8 tuổi	30 - 40 mg/ngày
> 8 tuổi	Tối đa 60 mg/ngày

Trẻ em từ 10 tuổi trở lên có thể được cho liều thường dùng của người lớn.

Baclofen cũng được dùng tiêm truyền liên tục trong màng não tuy để điều trị chứng co cứng mạn tính nghiêm trọng nguồn gốc não ở trẻ em không dung nạp hoặc không đáp ứng với baclofen dùng uống. Một liều thử nghiệm ban đầu 25 microgam được khuyến cáo ở trẻ em 4 - 18 tuổi. Các liều duy trì ở trong khoảng từ 24 microgam đến 1,2 mg mỗi ngày (liều trung bình mỗi ngày 274 microgam) ở trẻ em dưới 12 tuổi; trẻ em lớn hơn có thể được cho liều duy trì thường dùng ở người lớn đối với chứng co cứng nguồn gốc não. Việc dùng baclofen tiêm truyền trong màng não tuy không được khuyến cáo ở trẻ em dưới 18 tuổi có chứng co cứng nguồn gốc tuy sống.

Liều lượng ở người suy thận: Vì phần lớn baclofen được bài tiết chủ yếu trong nước tiểu dưới dạng không thay đổi, có thể cần phải giảm liều thuốc uống hoặc tiêm truyền trong màng não tuy ở bệnh nhân suy thận.

Tương tác thuốc

Rượu và các thuốc ức chế hệ TKTW có thể làm tăng các tác dụng trên TKTW của baclofen nên phải tránh dùng. Triệu chứng tăng vận động tăng nặng thêm ở người bệnh dùng lithi. Có thể có tăng sự yếu cơ nếu dùng baclofen cho người bệnh đang dùng thuốc chống trầm cảm ba vòng và có thể có tăng tác dụng hạ huyết áp nếu dùng baclofen cho người bệnh đang dùng thuốc chống tăng huyết áp. Ibuprofen và các thuốc khác gây suy thận có thể làm giảm sự bài tiết baclofen dẫn đến độc tính.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén baclofen được bảo quản trong lọ đóng kín ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Dung dịch đậm đặc để pha loãng và tiêm truyền trong màng não tuy được bảo quản ở nhiệt độ không quá 30 °C và không được để đóng băng. Chỉ pha loãng dung dịch đậm đặc này với dung dịch tiêm natri clorid 0,9% không có chất bảo quản.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng:

Uống: Mất phản xạ, nôn, giảm trương lực cơ, tiết nước bọt nhiều, ngứa, rối loạn điều tiết thị giác, hôn mê, ức chế hô hấp, co giật kinh. Tiêm truyền trong màng não tuy: Hôn mê (do quá liều nặng), thường phục hồi sau khi ngừng tiêm truyền. Các biểu hiện ít nghiêm trọng hơn: Ngứa, choáng váng, chóng mặt, ức chế hô hấp, co giật kinh, mất ý thức tiến triển tới hôn mê.

Xử trí: Trong điều trị quá liều baclofen uống, loại bỏ ngay thuốc khỏi đường tiêu hóa bằng cách gây nôn hay rửa dạ dày và duy trì sự trao đổi hô hấp đầy đủ.

Trong điều trị quá liều baclofen tiêm truyền trong màng não tuy, phải loại bỏ ngay thuốc còn lại trong bơm. Đặt ống nội khí quản cho bệnh nhân bị ức chế hô hấp. Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm tổng liều 2 mg physostigmin salicylat, với tốc độ không quá 1 mg/phút. Trong quá liều lớn, bệnh nhân cần sự hỗ trợ hô hấp.

Đối với trẻ em, một liều physostigmin salicylat 0,02 mg/kg có thể tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch; tốc độ tiêm không vượt quá 0,5 mg/phút. Có thể cho liều lặp lại 0,02 mg/kg, nếu cần, cách nhau 5 - 10 phút cho tới tổng liều 2 mg.

Nếu không có chống chỉ định choc ống sống, có thể cân nhắc rút 30 - 40 ml dịch não tuy để làm giảm nồng độ baclofen trong dịch não tuy.

Thông tin quy chế

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

Tên thương mại

Baclosal; Bamifen; Maxcino; Pharmaclofen; Prindax; Ylofen.

BẠC SULFADIAZIN

Tên chung quốc tế: Silver sulfadiazine.

Mã ATC: D06BA01.

Loại thuốc: Thuốc kháng khuẩn dùng tại chỗ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Kem ra nước màu trắng, chứa bạc sulfadiazin thô bột mịn 1% (Tuýp 20 g, 50 g, 100 g).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Bạc sulfadiazin là một thuốc kháng khuẩn tổng hợp từ phản ứng bạc nitrat với sulfadiazin được dùng tại chỗ để phòng và điều trị nhiễm khuẩn ở các tổn thương bỏng độ 2 và độ 3. Cơ chế tác dụng của bạc sulfadiazin khác cơ chế tác dụng của bạc nitrat và sulfadiazin. Bạc sulfadiazin tác dụng trên màng và vỏ (thành) tế bào vi khuẩn. Không giống như sulfadiazin hoặc các sulfonamid khác, tác dụng kháng khuẩn của bạc sulfadiazin không phụ thuộc vào ức chế vi khuẩn tổng hợp acid folic và cũng không bị acid aminobenzoic ức chế cạnh tranh. Cả bạc sulfadiazin và bạc nitrat đều gắn vào ADN *in vitro*, nhưng không giống bạc nitrat, sự gắn của bạc sulfadiazin vào ADN chưa đủ giải thích được hoạt tính *in vivo* của thuốc này. Bạc sulfadiazin được dùng tại chỗ, có phổ tác dụng rộng trên đa số

các chủng vi khuẩn Gram dương và Gram âm. Thuốc có tính chất diệt khuẩn, nhưng đôi khi có vi khuẩn kháng thuốc. *In vitro*, bạc sulfadiazin ở nồng độ 10 - 50 microgam/ml ức chế đa số các chủng *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas* và *Staphylococcus*. Thuốc cũng ức chế *Escherichia coli*, *Corynebacterium diphtheriae* và một số chủng *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Providencia*, *Serratia* và *Streptococcus* *in vitro*. *Candida albicans* có thể bị ức chế ở nồng độ 50 - 100 microgam/ml, và *Herpes virus hominis* có thể bị ức chế ở nồng độ 10 microgam/ml. Ở nồng độ cao hơn, thuốc có thể ức chế *Clostridium perfringens*. Kem bạc sulfadiazin còn có tác dụng làm mềm các mảng mucus, làm dễ loại bỏ mảng mucus và chuẩn bị cho ghép da. Bạc sulfadiazin không phải là một chất ức chế carbonic anhydrase và do đó không làm mất cân bằng acid-base. Không giống dung dịch bạc nitrat, kem bạc sulfadiazin không làm thay đổi cân bằng điện giải và không làm bẩn quần áo.

Dược động học

Bản thân bạc sulfadiazin không bị hấp thu. Khi tiếp xúc với mô và dịch của cơ thể, bạc sulfadiazin phản ứng chậm với natri clorid, nhóm sulfhydryl và protein để giải phóng sulfadiazin và chất này có thể được hấp thu vào cơ thể từ chỗ bôi thuốc, đặc biệt khi thuốc bôi lên các vết bỏng rộng độ 2. Khi bôi thuốc lên một diện tích rộng, nồng độ sulfadiazin trong huyết thanh đã tới 12 mg/dl. Khi dùng kem bạc sulfadiazin 1% với liều lượng 5 - 10 g/ngày, nồng độ sulfadiazin trong máu là 1 - 2 mg/dl; 100 - 200 mg sulfadiazin được đào thải vào nước tiểu trong vòng 24 giờ sau khi bôi kem. Khi bôi 5 - 15 g/kg/ngày kem chứa bạc sulfadiazin 1% lên vùng da làm trầy xước ở thỏ trong 100 ngày, một hợp chất bạc không xác định được đã lắng đọng trên mô thận. Tuy nhiên, không thấy tồn thương chức năng thận cùng thời gian đó.

Chỉ định

Phòng và điều trị nhiễm khuẩn ở người bệnh bỏng độ 2 và độ 3 (sau khi đã hồi sức giảm đau, chống sốc, cắt lọc).

Thuốc cũng được dùng hỗ trợ trong thời gian ngắn, điều trị nhiễm khuẩn các vết loét ở chân và nơi tỷ cọ sát mảng mucus do nằm lâu; hỗ trợ phòng nhiễm khuẩn tại chỗ ở người cho mảnh ghép da hoặc xây xước da diện rộng.

Thuốc cũng được chỉ định điều trị bảo tồn các tổn thương ở đầu ngón tay như mất móng.

Chống chỉ định

Do các sulfonamid có thể gây bệnh vàng da nhân, nên không dùng thuốc cho phụ nữ gần đến ngày đèn, trẻ em non hoặc trẻ sơ sinh dưới 2 tháng tuổi. Người mẫn cảm với bạc sulfadiazin hoặc các thành phần khác của thuốc.

Thận trọng

Cần thận trọng khi dùng thuốc cho người có tổn thương gan, thận vì sulfadiazin có thể bị tích lũy trong cơ thể.

Cần thận trọng khi điều trị bỏng rộng, phải theo dõi nồng độ sulfadiazin trong huyết thanh và chức năng thận. Phải tim tinh thể sulfonamid trong nước tiểu.

Phải thận trọng khi dùng bạc sulfadiazin cho người thiếu hụt enzym glucose-6-phosphat dehydrogenase, vì có thể gây thiếu máu huyết tán. Bạc sulfadiazin có thể ức chế vi khuẩn tạo enzym tiêu protein, nên có thể làm các mảng mucus bóc tách; đôi khi phải cắt lọc các mảng mucus đó. Phải chú ý, có thể bị nhiễm nấm.

Trong kem bạc sulfadiazin có propylene glycol, có thể tác động đến kết quả của một số xét nghiệm.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu đầy đủ ở phụ nữ mang thai. Chỉ dùng cho

người mang thai nếu cân nhắc thấy lợi ích cho mẹ hơn nguy cơ cho thai. Chống chỉ định dùng bạc sulfadiazin cho phụ nữ mang thai sắp đến hoặc đến ngày sinh vì có thể gây vàng da nhán cho trẻ sơ sinh.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết bạc sulfadiazin có vào sữa mẹ hay không, nhưng đã biết sulfonamid đã được phân bố vào sữa mẹ và sulfonamid có thể gây vàng da nhán cho trẻ nhỏ dưới 2 tháng tuổi, nên phải thận trọng khi dùng bạc sulfadiazin cho mẹ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Có thể xảy ra các phản ứng có hại do sự hấp thu sulfadiazin vào cơ thể. Đã có báo cáo da nhiễm bạc khi dùng quá nhiều kem bạc sulfadiazin 1% để điều trị vết loét rộng ở chân.

Thường gặp, ADR >1/100

Da: Ngứa, đau, nóng bỏng

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Tăng bạch cầu ura eosin, giảm bạch cầu.

Da: Mày đay.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Máu: Thiếu máu nguyên hồng cầu không lòi, thiếu máu tan huyết, giảm tiêu cầu, mất bạch cầu hạt giảm toàn thể huyết cầu.

Da: Mẫn cảm với ánh sáng, hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson.

Gan: Tăng transaminase, viêm gan nhiễm độc. Tiết niệu - sinh dục: Tăng creatinin và urê huyết thanh.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Giảm bạch cầu có liên quan đến liều dùng và thường biểu hiện sau khi bắt đầu điều trị 2 - 3 ngày. Thường tự giới hạn và không cần phải ngừng thuốc, mặc dù vẫn cần theo dõi cẩn thận công thức máu để đảm bảo bạch cầu sẽ trở lại bình thường sau vài ngày. Nhưng phải ngừng điều trị ngay khi thấy rối loạn máu nặng và phát ban.

Thuốc có thể làm chậm bong mảng vảy che vết bỏng, có thể phải cắt lọc.

Liều lượng và cách dùng

Sau khi làm sạch và loại bỏ các mô hoại tử ở vết thương, dùng tay đi găng vô khuẩn, bôi một lớp kem dày 1 - 3 mm vào diện tích bị bỏng, ngày 1 hoặc 2 lần. Cần chú ý bôi kem vào tất cả các khe kẽ, các chỗ nứt nẻ hoặc sùi trên vết bỏng. Thường không cần băng kín nhưng cũng có thể băng kín hoặc đặt gạc có mặt vải mịn, rồi quấn băng lại để thuốc tiếp xúc với vết thương.

Hàng ngày rửa bằng nước vô khuẩn và loại bỏ các mô hoại tử, đặc biệt là ở người bệnh bị bỏng độ 3. Tiếp tục điều trị cho đến khi vết thương lành hoặc cho đến khi các vết bỏng đã có thể ghép da được.

Tương tác thuốc

Bạc có thể làm mất hoạt tính của các thuốc có enzym làm tiêu các mô hoại tử, vì vậy không dùng phối hợp với nhau.

Với bỏng diện rộng, nồng độ sulfadiazin trong huyết thanh có thể đạt gần đến nồng độ điều trị; vì vậy có thể làm thay đổi tác dụng của một số thuốc khác, đặc biệt là làm tăng tác dụng của các thuốc hạ đường huyết dùng đường uống và phenytoin. Với những thuốc này cần theo dõi nồng độ của chúng trong máu.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc cần bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C và tránh ánh sáng. Các tuýp thuốc 20 g, 50 g hoặc 100 g nếu chỉ dùng cho 1 người, sau khi mở ra dùng được trong 7 ngày, nếu còn cũng phải bơm. Các lọ thuốc để dùng chung, sau khi mở ra chỉ dùng trong 24 giờ.

Thông tin qui chế

Bạc sulfadiazin 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

Silverine; Yashsilver-S.

BARI SULFAT

Tên chung quốc tế: Barium sulfate.

Mã ATC: V08BA01, V08BA02.

Loại thuốc: Thuốc cản quang (không phối hợp) đường tiêu hóa.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bình 300 ml hỗn dịch bari sulfat 100%, có carbon dioxyd làm chất tạo bọt.

Bình 300 ml hỗn dịch uống bari sulfat 96,25%.

Nhũ tương chứa 100 g bari sulfat, có sorbitol và chất bảo quản methyl-parahydroxybenzoat.

Bột nhão uống: Tuýp 150 g (70 g bari sulfat/100 g) có chất bảo quản methyl-parahydroxy benzoat.

Túi thật trực tràng 400 ml bari sulfat 70% (cung cấp trong bộ thật trực tràng).

Gói thuốc 200 g bari sulfat dạng hạt để tạo hỗn dịch với nước. Gói thuốc 140 g bari sulfat.

Viên nén 650 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Bari sulfat là một muối kim loại không hòa tan trong nước và trong các dung môi hữu cơ, rất ít tan trong acid và hydroxyd kiềm. Bari sulfat thường được dùng dưới dạng hỗn dịch uống hoặc thật hậu môn, hoặc dưới dạng bột nhão uống để làm chất cản quang trong xét nghiệm X-quang đường tiêu hóa. Bari là một kim loại có khối lượng nguyên tử 137, có tính chất hấp thụ mạnh tia X. Hỗn dịch hoặc bột nhão bari sulfat tùy theo nồng độ được dùng theo đường uống hay đường trực tràng để bao phủ lên ống tiêu hóa làm rõ tổn thương trên phim X-quang, dùng trong kỹ thuật tương phản đơn hoặc kép hoặc chụp cắt lớp điện toán.

Hỗn dịch bari sulfat ổn định, đồng nhất, có tỷ trọng 1,8 g/cm³ với nồng độ 1 g bari sulfat trong 1 ml và có độ nhớt 2 000 cP, ở nhiệt độ 25 °C.

Vì bari sulfat không hòa tan trong nước nên không có độc tính nặng như ion bari. Tử vong đã xảy ra khi dùng nhầm bari sulfid là một chất hòa tan trong nước.

Do tính chất không hòa tan trong nước và trong các dung môi hữu cơ nên bari sulfat không hấp thu qua đường tiêu hoá.

Chỉ định

Thuốc cản quang dùng để thăm khám bằng X-quang toàn bộ đường tiêu hoá và theo dõi thời gian vận chuyển qua đường tiêu hoá.

Chống chỉ định

Tắc nghẽn hoặc thủng trên đường tiêu hóa.

Thận trọng

Bari sulfat không được chỉ định cho người bệnh bị tắc ruột và phải thận trọng đối với người có chứng hẹp môn vị hoặc có tổn thương dễ dẫn đến tắc nghẽn ống tiêu hóa. Phải tránh dùng thuốc, nhất là cho qua đường hậu môn, ở những người có nguy cơ bị thủng như trong viêm đại tràng loét cấp hoặc viêm túi thừa Meckel, sau khi

làm sinh thiết trực tràng hoặc đại tràng, soi đại tràng sigma hoặc quang tuyến liêu pháp.

Thận trọng đối với người bị suy kiệt nặng. Để tránh táo bón sau khi dùng bari sulfat, cần cho người bệnh uống nước đủ.

Vì bari sulfat có tính chất trơ nên những vết mờ còn để lại sẽ cản trở cho những lần chụp X-quang tiếp theo.

Thời kỳ mang thai

Chưa có tài liệu nghiên cứu cho thấy tai biến khi dùng bari sulfat cho người mang thai. Nói chung, nên tránh tất cả các loại thăm dò bằng X-quang ở người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có tài liệu nghiên cứu cho thấy tai biến khi dùng bari sulfat cho người cho con bú. Nói chung cần thận trọng khi dùng thuốc cho người mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Táo bón (có thể ngừa ngừa táo bón bằng cách cho người bệnh dùng thuốc nhuận tràng nhẹ sau khi kiểm tra X-quang).

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Dị ứng phản vệ (khi dùng hỗn dịch bari sulfat).

Da: Nổi mày đay, phù mặt.

Liều lượng và cách dùng

Liều lượng bari sulfat phụ thuộc vào loại thăm khám và kỹ thuật dùng.

Thực quản: Uống cho tới 150 ml hỗn dịch nồng độ 50 - 200% (khỏi lượng/thể tích).

Dạ dày và tá tràng: Uống cho tới 300 ml hỗn dịch nồng độ 30 - 200%.

Tiêu tràng: Uống 100 - 300 ml hỗn dịch nồng độ 30 - 150%.

Đại tràng: Thụt 200 ml tới 2 lít hỗn dịch có nồng độ 20 - 130%.

Phân trên ống tiêu hoá: (hầu, hạ hầu, thực quản): Uống bột nhão 2 - 4 thìa canh tuỳ theo vị trí thăm khám. Để có các hình ảnh tốt nhất (không có bọt không khí), phải nuốt không nhai.

Thăm khám X-quang phải thực hiện lúc đói đối với ống tiêu hoá phần trên. Đói với đường tiêu hoá dưới, phải thụt tháo buổi tối và ăn chế độ ít cặn bã 3 ngày trước khi xét nghiệm.

Hỗn dịch có nồng độ 1,6 - 2,2% có thể dùng để chụp cắt lớp điện toán đường tiêu hóa.

Để thực hiện tương phản kép, khí có thể đưa vào đường tiêu hóa bằng cách dùng các hỗn dịch bari sulfat chứa carbon dioxyd. Cũng có các chế phẩm có natri bicarbonat để tạo khí riêng. Không khí có thể đưa vào qua một ống để thay thế carbon dioxyd.

Thuốc cản quang và siêu âm đều đã được dùng để chẩn đoán lồng ruột, nhưng siêu âm thường được đánh giá cao hơn trong chẩn đoán, còn thụt để dành cho tháo lồng ruột. Hỗn dịch bari sulfat đã được dùng từ nhiều năm để chẩn đoán lồng ruột và tháo lồng, nhưng hiện nay nhiều nơi đã thay thế hỗn dịch bari sulfat bằng thụt tháo lồng bằng không khí hoặc bằng thụt nước muối có siêu âm hướng dẫn để giảm nguy cơ viêm màng bụng do chất hoá học nếu xảy ra thủng ruột.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 20 - 35 °C, tránh ẩm. Không được để ở nhiệt độ làm đóng băng (chế phẩm hỗn dịch, nhũ dịch). Để xa tầm tay của trẻ em.

Quá liều và xử trí

Khi chỉ định nhầm hoặc do quá trình chụp gây thủng, sẽ dẫn đến tình trạng nhiễm khuẩn (do vi khuẩn trong ống tiêu hóa), làm nghẽn mạch (trong trường hợp xuất huyết).

Cần phải mở cấp cứu, làm sạch tại chỗ càng sớm càng tốt (trước 6 giờ).

Thông tin qui chế

Bari sulfat 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

Barihodophia; Barihd; Barisvidi; Hadubaris.

BECLOMETASON

Tên chung quốc tế: Beclomethasone.

Mã ATC: A07EA07, D07AC15, R01AD01, R03BA01.

Loại thuốc: Corticosteroid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Beclometason dùng ở dạng beclometason dipropionat.

Phun hít định liều: 50 microgam, 100 microgam hoặc 200 microgam/liều; 250 microgam/liều hoặc 400 microgam/liều. Lọ chứa 200 liều.

Ông xịt: 40 liều, 120 liều, 200 liều.

Nang chứa bột hít: 100 microgam, 200 microgam hoặc 400 microgam/1 nang.

Hỗn dịch phun mù (dùng cho trẻ em): 50 microgam/ml; ống 10 ml. Hỗn dịch nước xịt mũi (chỉ dùng điều trị viêm mũi dị ứng): 50 microgam/liều; ống 200 liều.

Thuốc mỡ hoặc kem: 0,025%, dùng ngoài da.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Beclometason dipropionat là một halogencorticoid có tác dụng glucocorticoid mạnh và tác dụng mineralocorticoid yếu. Khi uống, beclometason có tác dụng chống viêm mạnh hơn hydrocortison 6 - 7 lần. Dùng tại chỗ, beclometason dipropionat có tác dụng chống viêm. Tác dụng chống viêm tại chỗ mạnh hơn hydrocortison 5 000 lần, mạnh hơn dexamethason 500 lần và hơn triamcinolon hoặc fluocinolon acetoniid khoảng 5 lần.

Cơ chế tác dụng chống viêm chủ yếu liên quan đến khả năng làm giảm số lượng các tế bào hiệu ứng (bạch cầu ura base và tế bào mast), giảm số lượng bạch cầu ura eosin ở biểu mô thành mạch, giảm nhạy cảm của thần kinh cảm giác với kích thích cơ học, giảm dẫn truyền cholinergic, giảm hoạt tính của nguyên bào sợi. Các cơ chế khác có thể liên quan đến tác dụng chống viêm bao gồm: Ức chế giãn mạch và tăng tính thẩm mao mạch, ổn định màng lysosom và ngăn ngừa giải phóng các enzym thủy phân protein. Beclometason dipropionat không gây tác dụng ức chế thượng thận, hoặc ảnh hưởng đến nồng độ cortisol huyết tương khi dùng qua đường xịt mũi với liều điều trị (400 microgam). Tác dụng ức chế tuyến thượng thận chỉ xảy ra với liều rất cao 8 000 microgam/ngày dùng qua đường xịt mũi, 2 000 microgam/ngày khi dùng đường phun hít để điều trị hen.

Dược động học

Beclometason ở dạng khí dung hoặc ở dạng bột rất mịn trộn với lactose, khi hít thuốc sẽ vào đường hô hấp, khoảng 25% đến 60% liều hít tới đường hô hấp dưới để tác dụng ở phế quản và các tiêu phế quản. Một phần của liều thuốc thường bị nuốt. Khi dùng xịt qua đường mũi, 41 - 43% lượng thuốc sẽ đọng lại tại vùng mũi hầu, trong đó 4% sẽ phát huy tác dụng tại hốc xoang mũi, một phần thuốc còn lại sẽ được hấp thu qua niêm mạc mũi vào tuần hoàn chung. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương của beclometason dipropionat khoảng 87%. Lượng beclometason dipropionat hấp

thu vào máu từ đường hô hấp sẽ bị chuyển hóa dưới tác dụng của enzym hydroxylase thành beclomethason monopropionate (còn một phần hoạt tính chống viêm) và beclomethason với gốc alcol tự do mất hoàn toàn hoạt tính. Thuốc và các chất chuyển hóa không bị tích lũy ở các mô. Chỉ một phần rất nhỏ liều dùng được bài tiết qua nước tiểu, phần còn lại được đào thải qua phân dưới dạng dẫn chất chuyển hóa. Nửa đời thải trừ của chất mẹ trong huyết tương khoảng 3 giờ.

Chỉ định

Điều trị dự phòng lâu dài các cơn co thắt phế quản cho nhiều đối tượng bệnh nhân hen khác nhau: Hen nhẹ mà thuốc giãn phế quản đã trở nên kém hiệu lực, hen vừa phải mà không còn kiểm soát được đầy đủ bằng natri cromoglycat kết hợp với thuốc giãn phế quản. Trường hợp hen nặng phải phụ thuộc vào corticoid dùng đường toàn thân, để kiểm soát bệnh khi chuyển sang dùng beclomethason dipropionate có thể cho phép giảm liều hoặc cắt được dùng corticoid đường toàn thân. Corticoid đường khí dung như beclomethason dipropionate là lựa chọn hàng đầu trong kiểm soát lâu dài bệnh hen phế quản ở người lớn và trẻ em trên 5 tuổi. Thuốc được chỉ định sử dụng điều trị đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc khác (kích thích beta₂ adrenergic tác dụng kéo dài như salmeterol hoặc formeterol, montelukast hay theophyllin dạng giải phóng kéo dài).

Phòng và điều trị viêm mũi dị ứng theo mùa hoặc quanh năm, viêm mũi vận mạch; phòng tái phát polyp mũi sau khi đã cắt bỏ bằng phẫu thuật: dùng dạng xịt mũi.

Điều trị các bệnh lý dị ứng ở da đáp ứng với corticoid: Dùng dạng kem hoặc mờ bôi ngoài da.

Chống chỉ định

Người có tiền sử quá mẫn với beclomethason dipropionate hoặc với bất cứ thành phần nào trong công thức. Không dùng để cắt cơn hen cấp hoặc điều trị trạng thái hen.

Thận trọng

Khi chuyển đổi từ corticosteroid dạng uống sang dạng khí dung cần lưu ý các biểu hiện của hiện tượng cai thuốc (đau cơ, đau khớp, buồn rầu, trầm cảm, suy thượng thận cấp, bùng phát cơn hen). Cần giảm liều từ từ corticosteroid đường uống (đặc biệt sau khi dùng liều cao và kéo dài) trước khi chuyển sang dùng corticosteroid dạng khí dung, phun hít hay dạng xịt mũi như beclomethason dipropionate.

Tuy nguy cơ xuất hiện các biểu hiện và triệu chứng của hội chứng Cushing (như tăng huyết áp, rối loạn dung nạp glucose, rối loạn phân bố lipid ở mặt, lưng, bụng, cẳng tay, tổn thương dạng trúng cá, đục thủy tinh thể...) rất hiếm gặp khi dùng beclomethason dạng khí dung, phun hít hay xịt mũi, cần lưu ý khả năng xuất hiện hội chứng này ở một số bệnh nhân nhạy cảm với corticosteroid hoặc khi dùng liều cao.

Cần thận trọng đặc biệt đối với người lao phổi tiến triển hoặc tiềm ẩn, bệnh nhân đang có nhiễm khuẩn, nhiễm virus, nhiễm nấm hoặc nhiễm ký sinh trùng không được kiểm soát thích đáng bằng thuốc điều trị đặc hiệu do khả năng ức chế miễn dịch của beclomethason dipropionate, mặc dù tác dụng này yếu hơn khi dùng dạng khí dung, xịt mũi hay hít.

Người bệnh phải dùng thuốc đều đặn hàng ngày, ngay cả khi họ không thấy biểu hiện triệu chứng lâm sàng. Phải gấp thay thuốc nếu bệnh diễn biến xấu, vì khi đó dù dùng beclomethason cũng không thể trì hoãn việc dùng một phương pháp điều trị khác nữa. Với trường hợp hen nặng: Cần theo dõi và đánh giá đều đặn. Khi các thuốc giãn phế quản kém tác dụng, cần xét đến tăng cường điều trị bằng thuốc chống viêm (tăng liều hít hoặc dùng một đợt điều trị bằng corticoid uống).

Trong trường hợp dị ứng (viêm mũi dị ứng, eczema...), đã được không chế bằng thuốc uống mà lại xuất hiện thì có thể điều trị triệu chứng bằng thuốc kháng histamin hoặc bằng corticoid dùng tại chỗ, hoặc cả hai.

Không ngừng thuốc đột ngột. Tác dụng đầy đủ của thuốc không thể xuất hiện ngay, mà sẽ tăng dần, thường sau 10 - 14 ngày dùng đều đặn đúng liều thuốc mới đạt được tác dụng tối đa.

Với dạng thuốc bôi ngoài da, cần tránh không bôi trên diện rộng, trên vùng da có tổn thương để ngăn ngừa khả năng tăng hấp thu vào tuần hoàn chung, làm xuất hiện các tác dụng không mong muốn toàn thân của beclomethason dipropionate.

Hiệu quả và độ an toàn của beclomethason dạng bột hít hoặc xịt mũi chưa được đánh giá ở trẻ em dưới 5 tuổi, vì vậy nên thận trọng khi dùng hai dạng này cho lứa tuổi trên.

Thời kỳ mang thai

Không có bằng chứng đầy đủ về an toàn cho người mang thai. Ở động vật mang thai, dùng corticosteroid đường toàn thân ở liều tương đối cao có thể gây khuyết cho thai và chậm phát triển. Ở người, nguy cơ này rất ít xảy ra, vì beclomethason dùng đường hít, do đó tránh được tiếp xúc với hàm lượng cao như khi dùng corticosteroid đường toàn thân. Chưa có nghiên cứu đầy đủ về ảnh hưởng của beclomethason trên thai nhi khi người mẹ dùng thuốc này đường khí dung, xông hít hay xịt mũi. Việc dùng beclomethason cho phụ nữ có thai cần được cân nhắc kỹ dựa trên lợi ích và nguy cơ có thể xảy ra với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có thông tin về khả năng bài tiết vào sữa khi người mẹ được điều trị bằng beclomethason đường khí dung, xông hít hay xịt mũi. Đã có báo cáo về khả năng bài tiết vào sữa mẹ với nồng độ thấp của một corticosteroid khác (prednison). Vì vậy, cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ cho mẹ và con khi dùng beclomethason cho người đang thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Trong điều trị hen:

Thường gặp, ADR > 1/100

Nhiễm nấm *Candida*, gặp ở tỷ lệ khoảng 5% với liều chuẩn.

Nhiễm nấm *Candida* miệng và họng; đau họng và khản tiếng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Các phản ứng dị ứng, phản vệ.

Da: Mày đay, ban đỏ, ngứa.

Hô hấp: Co thắt phế quản, bệnh phổi thâm nhiễm bạch cầu ura eosin.

Trong điều trị viêm mũi dị ứng: Các phản ứng thường gặp là viêm họng, ho, chảy máu cam, nóng bỏng ở mũi, đau cơ, ủ tai, viêm màng tiếp hợp, khô mũi, ngạt mũi, nhiễm nấm *Candida* ở hầu họng. Chung cho cả điều trị hen và viêm mũi dị ứng: Sử dụng beclomethason, đặc biệt khi dùng liều cao và sử dụng kéo dài có thể gây các tác dụng không mong muốn toàn thân của corticosteroid, với tỷ lệ rất hiếm gặp như: ức chế vỏ thượng thận, ảnh hưởng lên chuyển hóa của xương, ảnh hưởng đến sự phát triển chiều cao của trẻ, đục thủy tinh thể.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Để tránh và điều trị co thắt phế quản: Sử dụng các thuốc giãn phế quản tác dụng nhanh đường xông hít như salbutamol hay terbutalin.

Phòng nhiễm nấm *Candida albicans* hoặc *Aspergillus niger*: Súc miệng kỹ bằng nước sau khi hít hay xịt thuốc. Có thể điều trị tại chỗ bằng thuốc chống nấm song song với beclomethason. Khi khản tiếng hoặc bị kích ứng ở họng cũng súc miệng bằng nước.

Điều trị các phản ứng quá mẫn hoặc dị ứng bằng thuốc kháng

histamin hoặc bằng các thuốc tác dụng tại chỗ, kể cả thuốc steroid hoặc phổi hợp cả hai loại thuốc.

Khi chuyển dùng corticoid đường uống sang dùng corticoid đường hít, cần chú ý: Sau một tuần lễ thì bắt đầu giảm liều uống. Mức giảm và tần suất giảm liều tương ứng với liều duy trì của thuốc uống đang dùng. Người bệnh đang dùng liều duy trì một ngày prednisolon (hoặc lượng tác dụng tương đương của chất tương tự) là 10 mg, thì cứ mỗi tuần giảm liều uống 1 mg. Nếu liều duy trì hàng ngày lớn hơn 10 mg, thì hàng tuần giảm liều hơn 1 mg. Người đã thay dùng steroid đường uống mà chức năng thượng thận của họ đã từng bị suy giảm, thi phải có một phiếu nêu rõ họ có thể cần dùng steroid bổ sung trong các thời kỳ bệnh (như hen tiêu lượng xấu, nhiễm khuẩn hô hấp, chấn thương...). Đã có trường hợp người hen tử vong do suy thượng thận trong và sau khi chuyển dùng steroid đường uống sang dùng beclometason đường hít.

Liều lượng và cách dùng

Liều chuẩn của beclometason dipropionate để điều trị hen và viêm mũi là 50 microgam hoặc bội số của 50 microgam.

Không cần điều chỉnh liều đối với người cao tuổi, người có bệnh gan, có bệnh thận.

Dụ phòng con hen trong hen phế quản:

Do khả dụng sinh học tương đối ở phổi khác nhau, liều 100 microgam dạng bột hít tương đương về tác dụng với liều 50 microgam dạng phun hít.

Với dạng phun hít:

Người lớn: Liều thường dùng một ngày 400 microgam chia ra 2 - 4 lần để điều trị duy trì. Nếu cần, bắt đầu liều 600 - 800 microgam/ngày sau đó điều chỉnh liều dần tùy theo đáp ứng của người bệnh. Trường hợp hen nặng hoặc cho những người bệnh chỉ đáp ứng một phần khi dùng liều chuẩn, dùng liều cao 1 mg/ngày (250 microgam x 4 lần hoặc 500 microgam x 2 lần/ngày) hoặc khi cần, có thể tăng lên tới 1,5 - 2 mg/ngày (500 microgam x 3 hoặc 4 lần/ngày). Liều tối đa không quá 2 mg/ngày.

Trẻ em:

Từ 2 - 12 tuổi: 100 - 200 microgam/lần, 2 lần/ngày.

Từ 12 đến 18 tuổi: 200 - 400 microgam/lần, 2 lần/ngày, khi cần có thể tăng liều đến 1 mg/lần, 2 lần/ngày.

Với các dạng bột hít:

Người lớn: 200 - 400 microgam/lần, 2 lần/ngày, có thể tăng tối 800 microgam/lần, 2 lần/ngày khi cần. Trẻ em lớn hơn 5 tuổi: 100 - 200 microgam/lần, 2 lần/ngày hoặc 200 microgam/lần.

Thường sẽ có tiến triển tốt về chức năng phổi sau từ 1 đến 4 tuần điều trị. Trường hợp kết quả kém hoặc hen nặng lên: Cần tăng liều beclometason, nếu cần, bổ sung corticosteroid đường uống. Nếu có nhiễm khuẩn thì phổi hợp điều trị kháng sinh và dùng thuốc kích thích beta₂.

Điều trị viêm mũi dị ứng:

Người lớn và trẻ em từ 6 tuổi trở lên: 50 microgam/lần cho mỗi bên lỗ mũi, 3 - 4 lần/ngày; không quá 400 microgam/ngày.

Không nên dùng cho trẻ em dưới 6 tuổi, vì chưa đủ các dữ liệu đảm bảo hiệu quả và độ an toàn.

Sau một vài ngày điều trị sẽ có tiến triển tốt. Tuy nhiên, nếu triệu chứng không được cải thiện sau 3 tuần thì nên ngừng điều trị.

Điều trị các triệu chứng có liên quan đến polyp mũi phải mất vài tuần hoặc hơn mới có thể đánh giá đây đủ kết quả điều trị.

Điều trị các bệnh lý dị ứng ở da đáp ứng với corticosteroid: Dùng dạng thuốc mỡ hoặc kem 0,025% bôi ngoài.

Chú ý:

Việc đưa thuốc vào túi tiêu phế quản là có tính chất quyết định đến tác dụng điều trị nên đã có một số thiết bị khác nhau được sử dụng.

Dạng bình áp lực phun hít định liều (pressurized aerosol inhaler)

vẫn là dạng thuận tiện nhất. Người bệnh dùng dạng này không đạt yêu cầu thì có thể dùng phễu ngửi (spacer device). Hít dạng bột từ các nang, dùng hệ thống quay hít (Rotohaler) đặc biệt có lợi cho trẻ em và người cao tuổi.

Đối với thuốc dạng bình phun hít định liều (aerosol inhaler): Lắc mạnh trước khi dùng; ngay sau khi bom luồng hơi thuốc tối họng, thi động tác hít vào phải đồng bộ, khớp nhau.

Đối với các nang thuốc (blister): Chọc thủng nang bằng chiếc kim kèm theo (integral needle) cho bột thuốc lên đĩa hít (diskhaler) để người bệnh hít. Với các nang (capsule): Bộ phận quay hít (rotahaler inhaler) tách nang cứng thành các nửa phần, quay, giải phóng ra thuốc, để người bệnh hít.

Với các dung dịch để phun sương: Dùng máy thở hoặc máy phun sương. Có thể pha loãng thuốc với cùng thể tích dung dịch muối sinh lý vô khuẩn. Dạng thuốc này phù hợp với trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ. Máy đo lưu lượng định thở ra (PEF-meter) giúp bệnh nhân có thể tự xác định được giá trị PEF hàng ngày. Liều dùng của beclomethason và các thuốc giãn cơ trơn phế quản cần được điều chỉnh cho phù hợp với giá trị PEF đo được.

Tương tác thuốc

Chưa thấy tương tác được mô tả với beclometason dùng đường khí dung, xông hít, xịt mũi hay bôi ngoài da.

Đã có báo cáo về xuất hiện hội chứng Cushing ở bệnh nhân được điều trị bằng fluticasone đường khí dung đồng thời với uống ritonavir. Do ritonavir có khả năng ức chế chuyên hóa của các corticosteroid ở gan nên nhà sản xuất khuyên không nên dùng chất ức chế protease này khi đang điều trị bằng các corticosteroid (trong đó có beclomethason) đường toàn thân hay đường khí dung, xông hít.

Độ ổn định và bảo quản

Các dạng thuốc hít khí dung (Aerosol inhaler): Giữ ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh đông lạnh và ánh sáng mặt trời trực tiếp, tránh nóng và tránh lửa. Ở nhiệt độ cao, ống thuốc có thể nổ. Không bể, làm vỡ hoặc đốt ống thuốc, kể cả khi đã hết thuốc và không vứt vào lửa hoặc lò đốt rác. Dùng thuốc ở nhiệt độ dưới 15 °C hoặc trên 30 °C có thể làm sai lệch khả năng định liều của dạng bào chế. Các dạng thuốc bột để hít:

Bảo quản các đĩa dưới 30 °C, tránh nhiệt độ cao. Có thể luôn luôn để đĩa trong đĩa hít. Chỉ chọc rách nang thuốc ngay trước khi dùng. Không làm đúng hướng dẫn có thể gây ảnh hưởng đến hiệu quả của đĩa hít.

Bảo quản các nang trong điều kiện thích hợp, đặc biệt ở nơi khô ráo, dưới 30 °C, tránh nhiệt độ cao. Chỉ cho nang thuốc vào rotohaler ngay trước khi dùng để tránh nang bị mềm. Không theo đúng hướng dẫn có thể làm ảnh hưởng tới sự dẫn thuốc khi hít. Các nang thuốc này chỉ dùng được trong rotohaler.

Các hỗn dịch nước phun mũi: Giữ ở 2 - 30 °C, không để đông lạnh. Lắc mạnh trước khi dùng.

Quá liều và xử trí

Cấp tính: Hít thuốc với liều vượt quá liều qui định có thể làm suy giảm nhất thời chức năng tuyến thượng thận. Tuy nhiên, không cần thiết phải sử dụng các biện pháp cấp cứu. Ở những người bệnh này, dùng beclometason hít vẫn phải tiếp tục với liều đủ để kiểm soát được hen. Chức năng thượng thận sẽ hồi phục trong vài ngày và có thể kiểm tra bằng cách đo cortisol huyết tương.

Mạn tính: Ở người bệnh dùng gấp đôi liều tối đa qui định beclometason hít, có sự giảm hàm lượng cortisol huyết tương. Khi dùng beclometason với liều rất cao hàng tuần hoặc hàng tháng, tuyến thượng thận có thể bị teo ở một mức độ nào đó, kèm theo suy giảm chức năng dưới đồi - tuyến yên - thượng thận. Người bệnh phải được điều trị coi như bị phụ thuộc steroid và chuyển sang

dùng liều duy trì thích hợp bằng một steroid dùng đường toàn thân, thí dụ prednisolon. Sau khi thể trạng người bệnh đã ổn định, có thể chuyển lại dùng beclometason hít.

Thông tin qui chế

Beclomethason dipropionate 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.

BENAZEPRIL

Tên chung quốc tế: Benazepril

Mã ATC: C09AA07.

Loại thuốc: Thuốc ức chế men chuyển angiotensin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng đơn thành phần: Viên nén bao phim chứa 5 mg; 10 mg; 20 mg; 40 mg benazepril hydrochlorid.

Dạng phối hợp:

Viên nang phối hợp benazepril với amlodipin (tỷ lệ benazepril/amlodipin là 10 mg/2,5 mg; 10 mg/5 mg; 20 mg/5 mg; 20 mg/10 mg; 40 mg/5 mg; 40 mg/10 mg).

Viên nén bao phim phối hợp benazepril với hydrochlorothiazide (tỷ lệ benazepril/hydrochlorothiazide là 5 mg/6,25 mg; 10 mg/12,5 mg; 20 mg/12,5 mg).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Benazepril là dạng ethylester của benazeprilat chưa có tác dụng. Khi vào cơ thể benazepril bị thủy phân ở gan để tạo thành benazeprilat ức chế được men chuyển angiotensin, ức chế bradykininase và kininase II.

Benazepril có tác dụng giãn mạch, giảm sức cản ngoại vi, hạ huyết áp do ức chế chuyển angiotensin I thành angiotensin II, là chất co mạch mạnh, kích thích tổng hợp và bài tiết aldosterone và là yếu tố tăng sinh đối với tim (gây phì đại cơ tim).

Benazepril còn làm giảm thoái giáng bradykinin, một chất gây giãn mạch trực tiếp và có liên quan đến sự tạo thành prostaglandin. Đây có thể là lý do các thuốc ức chế men chuyển có tác dụng ngay cả đối với những trường hợp có nồng độ renin thấp.

Thuốc ức chế men chuyển làm giảm tiền gánh và hậu gánh ở những bệnh nhân suy tim, làm giảm tái cấu trúc thất trái, một hậu quả thường thấy sau nhồi máu cơ tim, do đó hiệu quả trong điều trị suy tim sung huyết, kể cả suy tim sau nhồi máu.

Các thuốc ức chế men chuyển angiotensin còn làm giảm protein niệu trên những bệnh nhân có bệnh cầu thận.

Các thuốc ức chế men chuyển được dùng để điều trị tăng huyết áp, suy tim, cải thiện tỷ lệ sống sót do nhồi máu cơ tim, cũng như phòng các biến cố tim mạch trên bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ. Thuốc cũng được dùng trong bệnh thận đái tháo đường và thường được dùng ở đường uống. Ở một số bệnh nhân có thể gặp tình trạng tụt huyết áp khi mới bắt đầu điều trị, vì thế liều đầu tiên nên được uống ở tư thế nằm. Nếu có thể, nên ngừng các liệu pháp lợi tiểu trước và sau khi dùng thuốc nếu cần thiết. Với những bệnh nhân suy tim đang dùng thuốc lợi tiểu quai, hiện tượng giảm huyết áp liều đầu nghiêm trọng thường xảy ra khi dùng phối hợp với một thuốc ức chế men chuyển angiotensin. Tuy nhiên, ngừng tạm thời thuốc lợi tiểu có thể gây phù phổi cấp trở lại. Chính vì vậy, điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển trong những trường hợp này nên bắt đầu bằng liều thấp và cần được giám sát chặt chẽ.

Tác dụng điều trị tăng huyết áp: Thuốc làm giảm sức cản động

mạch ngoại vi và không tác động lên cung lượng tim. Tưới máu ở thận được duy trì hoặc tăng lên và mức lọc cầu thận thường không thay đổi. Nếu gấp hạ áp nhanh ở bệnh nhân tăng huyết áp rất cao và kéo dài, mức lọc của cầu thận có thể giảm nhất thời, dẫn đến tăng nhất thời creatinin và urê trong huyết thanh. Ở bệnh nhân có kèm theo phì đại tâm thất trái, điều trị với thuốc ức chế men chuyển angiotensin trong vòng 2 - 3 tháng thì kích thước tim bệnh nhân có thể trở về bình thường.

Tác dụng trên bệnh nhân suy tim: Trong suy tim, thuốc ức chế men chuyển làm giảm áp lực đồ dày (tiền gánh), giảm sức cản động mạch ngoại vi, làm tăng cung lượng và khả năng hoạt động của tim. Những tác dụng này đến nhanh sau khi bắt đầu điều trị. Lưu lượng máu ở thận có thể tăng tới 60%. Thuốc ức chế men chuyển có thể làm giảm bệnh cơ tim, vì angiotensin II là yếu tố tăng sinh chính của cơ tim.

Thuốc ức chế men chuyển angiotensin có tác dụng tốt ở người suy tim có bệnh cơ tim và rối loạn chức năng tâm thu thất trái. Trừ khi có chống chỉ định, thuốc ức chế men chuyển angiotensin có thể dùng cho tất cả những người có suy tim thu thất trái (phân số tổng máu ≤ 35%). Sự ức chế men chuyển angiotensin ở những người này có thể ngăn ngừa hoặc làm chậm tiến triển suy tim, làm giảm tỷ lệ đột tử và nhồi máu cơ tim. Trong rối loạn chức năng tâm thu, thuốc ức chế men chuyển angiotensin có thể làm giảm sức cản của mạch ngoại vi (hậu gánh), huyết áp mao mạch phổi (tiền gánh), và sức cản của mạch máu phổi, và làm tăng cung lượng tim và tăng dung nạp với hoạt động thể lực. Thuốc cũng làm giảm giãn tâm thất và có chiều hướng phục hồi tim trở về hình dạng bình thường.

Tác dụng trên người có bệnh thận do đái tháo đường: Ở người đái tháo đường, thuốc ức chế men chuyển angiotensin làm giảm bài tiết protein trong nước tiểu và làm chậm sự tiến triển của bệnh. Thuốc có thể làm giảm tỷ lệ tử vong và ngăn chặn tiến triển suy tim ở người nhồi máu cơ tim, có huyết động ổn định.

Dược động học

Các esterase phân cắt phân ester của benazepril hydrochlorid (tiền chất) ở gan tạo thành chất chuyển hóa có hoạt tính là benazeprilat. Benazepril được hấp thu nhanh, nhưng không hoàn toàn (37%) sau khi uống (không bị ảnh hưởng bởi thức ăn). Benazepril chuyển hóa gần như hoàn toàn, tạo thành benazeprilat và những chất liên hợp glucuronid của benazepril và benazeprilat, các chất chuyển hóa này thải trừ cả trong nước tiểu và mật; nồng độ đỉnh của benazepril và benazeprilat trong huyết tương đạt trong khoảng tương ứng 0,5 giờ đến 1 giờ và 1 - 2 giờ. Sau khi dùng một liều đơn, thời gian tác dụng của benazepril kéo dài khoảng 24 giờ. Trừ ở phổi, benazeprilat không tích lũy ở mô. Bài tiết trong nước tiểu (thuốc mẹ): <1%. Gắn với huyết tương: 97%. Độ thanh thải: 0,3 - 0,4 ml/phút/kg. Thể tích phân bố: 0,12 lít/kg.

Chỉ định

Dùng một mình hoặc phối hợp với các thuốc khác (như thuốc lợi tiểu thiazid) để điều trị tăng huyết áp.

Dùng kết hợp với thuốc lợi tiểu và digitalis để điều trị suy tim sung huyết.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với benazepril hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc. Mẫn cảm với các thuốc ức chế men chuyển angiotensin khác.

Thận trọng

Cũng giống các thuốc ức chế men chuyển angiotensin khác, benazepril có thể gây giảm huyết áp, đặc biệt trên những bệnh nhân giảm thể tích tuần hoàn hoặc mất Na^+ do dùng thuốc lợi tiểu lâu dài, chế độ ăn giảm muối, thiam tách máu, tiêu chảy hoặc nôn. Giảm

huyết áp có thể rõ trên những bệnh nhân suy tim sung huyết có thiểu niệu và/hoặc urê huyết cao, đôi khi dẫn đến suy thận cấp và tử vong. Do đó khi dùng benazepril cho bệnh nhân suy tim, cần theo dõi chặt chẽ trong vòng ít nhất 2 tuần đầu điều trị hoặc khi phối hợp với thuốc lợi niệu hoặc khi thay đổi liều của một trong 2 thuốc này. Khi giảm huyết áp xuất hiện, cần đặt bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa và truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9%. Vẫn tiếp tục dùng được benazepril khi thể tích máu và tuần hoàn được hồi phục. Trong phẫu thuật lớn, hoặc khi gây mê với thuốc gây mê hạ huyết áp, thuốc ức chế men chuyển angiotensin ngăn cản tạo angiotensin II sau giải phóng renin. Điều này gây hạ huyết áp mạnh, có thể hiệu chỉnh dễ dàng bằng tăng thể tích huyết tương.

Benazepril có thể gây vàng da và làm tăng men gan, dẫn đến hoại tử gan cấp và tử vong. Do đó, cần dùng thận trọng trên những bệnh nhân có bệnh lý về gan.

Thuốc ức chế hệ Renin-Angiotensin-Aldosteron có thể gây suy giảm chức năng thận, thể hiện bằng sự tăng thoáng qua BUN và nồng độ creatinin huyết thanh, đặc biệt trên những bệnh nhân tăng huyết áp có kèm hẹp động mạch thận một bên hoặc hai bên, bệnh nhân đã có suy thận từ trước hoặc dùng cùng thuốc lợi tiểu. Tác dụng này mất đi khi ngừng dùng thuốc ức chế men chuyển và/hoặc thuốc lợi tiểu. Cần giám sát chặt chẽ chức năng thận trong thời gian đầu điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển cũng như theo dõi định kỳ sau đó.

Ở bệnh nhân giảm chức năng thận đơn thuần hoặc kết hợp với bệnh mô liên kết, cần theo dõi số lượng bạch cầu trong 3 tháng đầu. Cần báo cho bệnh nhân phải đến khám bác sĩ ngay khi có nhiễm khuẩn, đau họng, sốt có thể do mất bạch cầu hạt. Nguy cơ này tăng lên khi có bệnh mô liên kết, sử dụng thuốc giảm miễn dịch, hoặc giảm chức năng thận.

Thời kỳ mang thai

Dùng thuốc ức chế men chuyển angiotensin trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ gây tăng tỷ lệ tử vong và tỷ lệ mắc bệnh ở trẻ sơ sinh, dùng thuốc trong 3 tháng đầu làm tăng nguy cơ gây dị tật cho thai. Đã có trường hợp bị ít nước ối, hạ huyết áp và thiếu niệu hoặc vô niệu ở trẻ sơ sinh. Do đó, không dùng thuốc ức chế men chuyển angiotensin trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Benazepril và benazeprilat phân bố trong sữa mẹ. Trẻ nhỏ bú sữa nhận được dưới 0,1% liều dùng của mẹ tính theo mg/kg benazepril và benazeprilat. Có thể dùng benazepril trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR của benazepril thường nhẹ và nhát thời không có mối liên quan giữa ADR và tuổi, thời gian điều trị hoặc tổng liều trong phạm vi 2 - 80 mg. Khi dùng benazepril, cần lưu ý là một thuốc ức chế men chuyển khác, captopril, đã gây mất bạch cầu hạt, đặc biệt ở bệnh nhân giảm chức năng thận hoặc tổn thương mạch máu trong bệnh tạo keo như luput ban đỏ lan tỏa hoặc bệnh xơ cứng bì. Không có đủ tư liệu để chứng minh benazepril không có ADR này.

Thường gặp, ADR >1/100

Hô hấp: Ho nhất thời.

Hệ thần kinh trung ương: Nhức đầu, chóng mặt, mệt mỏi, ngủ gà.

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, phù mạch.

Hệ thần kinh trung ương: Lo âu, mất ngủ, tình trạng kích động.

Da: Ban, hội chứng Stevens - Johnson, ban đỏ đa dạng, mẩn cảm với ánh sáng.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng kali - huyết.

Huyết học: Mất bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Tiêu hóa: Táo bón, viêm dạ dày, nôn, đại tiện máu đen.

Gan: Vàng da.

Sinh dục - niệu: Liệt dương, nhiễm khuẩn đường niệu.

Thần kinh - cơ - xương: Tăng trương lực, dị cảm, đau khớp, viêm khớp, đau cơ, yếu cơ.

Hô hấp: Viêm phế quản, khó thở, viêm xoang, hen.

Khác: Ra mồ hôi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ban, mày đay thường mất đi khi giảm liều hoặc ngừng thuốc hoặc dùng thuốc kháng histamin. Ho và vàng da thường mất đi trong vài ngày sau khi ngừng benazepril.

Khi có phù mạch kèm theo sưng ở mặt, niêm mạc miệng, môi và các chi, ngừng thuốc và không cần các biện pháp điều trị khác, mặc dù thuốc kháng histamin có thể làm giảm các triệu chứng này. Có thể điều trị phù mạch ở lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản như sau: Ngừng thuốc ức chế men chuyển angiotensin và cho bệnh nhân vào viện; tiêm dưới da hoặc hiem trường hợp phải tiêm tĩnh mạch adrenalin; tiêm tĩnh mạch diphenhydramin hydrochlorid; dùng hydrocortison đường tĩnh mạch.

Liều lượng và cách dùng

Tăng huyết áp

Người lớn:

Khởi đầu: Uống 10 mg, ngày một lần.

Duy trì: Uống 20 - 40 mg, ngày một lần hoặc chia thành 2 lần. Có thể tăng lên 80 mg/ngày nếu thấy cần thiết. Không vượt quá 80 mg/ngày.

Đối với trẻ từ 6 tuổi trở lên: Liều khởi đầu cho điều trị tăng huyết áp là 0,2 mg/kg/ngày (có thể tối 10 mg/ngày). Liều duy trì 0,6 mg/kg/ngày.

Chưa có đủ bằng chứng về tính an toàn và liều khuyến cáo cho trẻ dưới 6 tuổi hoặc trẻ có độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút.

Ghi chú: Dùng liều khởi đầu 5 mg cho người suy thận (độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút/1,73m²) hoặc người đang sử dụng thuốc lợi tiểu. Tốt nhất là nên ngừng thuốc lợi tiểu 2 - 3 ngày trước khi bắt đầu dùng benazepril và sau đó cho dùng lại nếu thấy cần thiết để phòng hạ huyết áp quá mức. Liều duy trì không quá 40 mg/ngày cho người suy thận.

Suy tim sung huyết:

Dùng liều khởi đầu 2,5 mg, ngày một lần, sau đó điều chỉnh liều tùy theo đáp ứng của bệnh nhân tối đa 20 mg một ngày.

Tương tác thuốc

Thuốc chống đái tháo đường: Dùng đồng thời benazepril với insulin hoặc các thuốc chống đái tháo đường đường uống khác có thể gây giảm glucose máu.

Thuốc lợi tiểu: Dùng benazepril cùng với thuốc lợi tiểu, có thể gây giảm huyết áp quá mức, nhất là khi mới bắt đầu điều trị bằng benazepril. Nên ngừng thuốc lợi tiểu 2 - 3 ngày trước khi bắt đầu dùng benazepril và sau đó cho dùng lại nếu thấy cần thiết.

Thuốc gây hạ huyết áp: Dùng đồng thời với thuốc ức chế men chuyển angiotensin có thể gây tác dụng hạ huyết áp cộng hợp; thuốc điều trị tăng huyết áp gây giải phóng renin hoặc ảnh hưởng đến hoạt động giao cảm có tác dụng cộng hợp lớn nhất.

Thuốc chống viêm không steroid: Các thuốc chống viêm không steroid (như naproxen, phenylbutazon, mefenamic acid, indomethacin, diclofenac, ibuprofen...) có thể làm giảm tác dụng hạ áp của thuốc ức chế men chuyển angiotensin do ức chế tổng hợp prostaglandin ở thận và/hoặc gây giữ natri và dịch.

Thuốc đồng (chủ) vận giao cảm: Dùng đồng thời, gây giảm tác dụng chống tăng huyết áp của thuốc ức chế men chuyển angiotensin.

Thuốc làm tăng nồng độ kali huyết: Thuốc lợi tiểu giữ kali, các

thuốc bổ sung kali hoặc các thuốc làm tăng nồng độ kali huyết khác khi dùng cùng với benazepril có thể tăng nguy cơ tăng kali huyết. *Lithium*: Thuốc úc ché men chuyển có thể làm tăng nồng độ lithi trong máu và gây ngộ độc lithi khi dùng kèm.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén benazepril hydrochlorid ở nhiệt độ dưới 30 °C, chống ẩm và đựng trong bao bì kín.

Quá liều và xử trí

Những triệu chứng quá liều là: Giảm huyết áp nhẹ, nhịp tim chậm; tăng kali huyết, suy thận có thể xảy ra ngay cả với liều điều trị, đặc biệt ở người có hẹp động mạch thận.

Điều trị quá liều gồm tăng thể tích huyết tương bằng truyền dịch tĩnh mạch và đặt bệnh nhân ở tư thế Trendelenburg để hiệu chỉnh sự hạ huyết áp. Có thể loại trừ lượng nhỏ benazeprilat bằng thẩm tách máu. Sau đó tiến hành điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Hyperzeprin.

BENZATHIN PENICILIN G

Tên chung quốc tế: Benzathine benzylpenicillin.

Mã ATC: J01CE08.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm beta-lactam.

Dạng thuốc và hàm lượng

Hỗn dịch để tiêm: 300 000 đơn vị benzylpenicillin trong 1 ml (lọ 10 ml); 600 000 đơn vị benzylpenicillin trong 1 ml (lọ 1 ml và 2 ml hoặc bơm tiêm dùng 1 lần, 2 ml và 4 ml).

Bột pha để tiêm: 600 000 đơn vị, 1 200 000 đơn vị và 2 400 000 đơn vị penicilin G, kèm theo ống nước cát để pha hỗn dịch: 2 ml, 4 ml và 8 ml tương ứng.

Viên nén 200 000 đơn vị.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Benzathin penicilin G là muối benzathin tetrahydrat của benzylpenicillin, được tạo thành từ phân ứng của 1 phân tử dibenzylethylendiamin diacetat và 2 phân tử benzylpenicillin natri. Vì benzathin benzylpenicillin có độ hòa tan thấp, sau khi tiêm bắp, thuốc được chứa tại mô cơ, từ đó hấp thu từ từ và thủy phân thành benzylpenicillin. Nồng độ benzylpenicillin đạt được trong huyết thanh do vậy sẽ kéo dài hơn nhưng thấp hơn so với khi tiêm bắp một liều tương đương các dạng muối benzylpenicillin khác như procain, natri hoặc kali. Benzathin penicilin có tác dụng kháng khuẩn giống như benzylpenicillin (xem benzylpenicillin), nhưng do nồng độ benzylpenicillin đạt được trong máu tương đối thấp, thuốc chỉ giới hạn dùng cho trường hợp nhiễm các vi sinh vật nhạy cảm cao với benzylpenicillin.

Trong nhiễm khuẩn cấp, hoặc có nhiễm khuẩn máu, cần khởi đầu điều trị với benzylpenicillin tiêm.

Dược động học

Tiêm bắp liều đơn 1 200 000 đơn vị benzathin penicilin G cho người lớn, nồng độ penicilin G thu được trong huyết thanh sau 1, 14 và 32 ngày lần lượt là 0,15; 0,03 và 0,003 đơn vị/ml. Nếu tiêm bắp cho người lớn 1 200 000 đơn vị benzathin penicilin G mỗi 4 tuần, nồng độ penicilin G trung bình trong huyết thanh tại ngày 21 sau khi tiêm đạt được ít nhất là 0,02 microgam/ml, tuy nhiên đến ngày

28, thuốc chỉ phát hiện được trong máu của 44% số bệnh nhân và nồng độ trên 0,02 microgam/ml chỉ đạt được ở 36% số mẫu.

Trẻ từ 1,8 đến 10,7 tuổi, sau khi tiêm bắp một liều đơn benzathin penicilin G 600 000 đơn vị (cân nặng dưới 27 kg) hoặc 1 200 000 đơn vị (cân nặng trên 27 kg), nồng độ tối đa trong huyết thanh của penicilin G đạt được sau 24 giờ và dao động trong khoảng 0,11 - 0,2 microgam/ml.

Sau khi tiêm bắp benzathin penicilin G, penicilin G được phân bố rộng khắp cơ thể với nồng độ rất khác nhau. Nồng độ đạt được cao nhất ở thận, thấp hơn ở gan, da và ruột. Thuốc phân bố vào dịch cổ trướng, hoạt dịch, dịch màng phổi và màng trong tim, dịch tiết xoang hàm, amidan và nước bọt. Thuốc đạt nồng độ rất thấp trong dịch não tủy, kể cả khi màng não bị viêm. Thuốc qua được nhau thai và được thải trừ vào sữa. Tỉ lệ liên kết với protein huyết thanh của thuốc khoảng 60%.

Thuốc được thải trừ chậm qua thận. Tiêm bắp một liều đơn 1 200 000 đơn vị benzathin penicilin G, 12 tuần sau khi tiêm vẫn phát hiện thấy penicilin G trong nước tiểu. Độ thanh thải thận của thuốc bị giảm ở trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ và ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận; có thể bị giảm ở người cao tuổi do giảm khả năng bài tiết qua ống thận.

Chỉ định

Benzathin penicilin G tiêm bắp được chỉ định để điều trị nhiễm khuẩn do những vi khuẩn nhạy cảm cao với penicilin G ở nồng độ thấp và kéo dài, đặc trưng của dạng thuốc đặc biệt này. Việc điều trị phải dựa vào kết quả xét nghiệm vi khuẩn học (kể cả thử độ nhạy cảm) và đáp ứng lâm sàng.

Nhiễm khuẩn nhẹ và vừa ở đường hô hấp trên do *Streptococcus pyogenes* (liên cầu beta tan máu nhóm A).

Nhiễm *Treponema*: Giang mai, ghẻ cóc, bejel (bệnh do *Treponema pallidum* có phản ứng huyết thanh giống giang mai), pinta (bệnh da đốm màu do *Treponema carateum* rất nhạy cảm với penicilin). Điều trị dự phòng sốt thấp khớp tái phát. Thuốc cũng được dùng để điều trị dự phòng tiếp thêm cho các bệnh thấp tim, viêm cầu thận cấp. Bệnh bạch hầu: Điều trị cho những người lành mang bệnh và dự phòng cho những người không có triệu chứng, có tiếp xúc trực tiếp với bệnh nhân bị nhiễm khuẩn *Arcanobacterium diphtheriae* ở da hoặc đường hô hấp (chỉ định này không được ghi trong nhãn sản phẩm lưu hành tại Mỹ do FDA phê duyệt).

Thuốc có thể sử dụng theo đường uống trong trường hợp nhiễm khuẩn nhẹ.

Chống chỉ định

Có tiền sử quá mẫn với penicilin.

Thận trọng

Có tiền sử dị ứng hoặc/và hen nặng.

Không được tiêm vào mạch máu vì có thể gây thiếu máu cục bộ. Tiêm thuốc vào mạch máu, tiêm vào hoặc tiêm gần các dây thần kinh ngoại vi chủ yếu có thể gây hủy hoại thần kinh mạch nặng nề và/hoặc vĩnh viễn.

Không tiêm tĩnh mạch vì có thể gây huyết khối, hủy hoại thần kinh mạch trầm trọng, ngừng tim phổi và tử vong.

Không tiêm dưới da hoặc lớp mỡ dưới da vì gây đau và tạo cục cứng.

Thời kỳ mang thai

Chưa thiết lập độ an toàn của thuốc ở phụ nữ mang thai. Do chưa có nghiên cứu đầy đủ trên người mang thai nên chỉ dùng thuốc cho phụ nữ mang thai khi thật cần.

Thời kỳ cho con bú

Do penicilin G được phân bố vào sữa, cần thận trọng khi sử dụng thuốc cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Penicilin có độc tính thấp, nhưng gây mẫn cảm đáng kể. Những phản ứng có hại thường gặp nhất là phản ứng da, xấp xỉ 2% trong số người bệnh được điều trị. Những phản ứng tại nơi tiêm cũng thường xảy ra.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Ngoại ban.

Khác: Viêm tĩnh mạch huyết khối.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Tăng bạch cầu ura eosin. Da: Mày đay.

Hiem gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ.

Máu: Thiếu máu tan máu, giảm bạch cầu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu gặp mày đay, rát đỏ da, các phản ứng giống bệnh huyết thanh, có thể dùng các thuốc kháng histamin để không chế và khi cần, dùng corticoid toàn thân. Khi đó nên ngừng thuốc, trừ trường hợp có quyết định của bác sĩ khi chỉ có thuốc này mới cứu được tính mạng người bệnh. Nếu có phản ứng phản vệ nghiêm trọng, cần dùng ngay adrenalin, oxygen và tiêm tĩnh mạch corticoid.

Liệu lượng và cách dùng

Liệu lượng cho người lớn:

Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên do vi khuẩn Streptococcus pyogenes (liên cầu beta tan máu nhóm A): Tiêm liều duy nhất 1 200 000 đơn vị.

Dự phòng sốt thấp khớp tái phát: Tiêm 1 200 000 đơn vị, cứ 3 - 4 tuần một lần hoặc 600 000 đơn vị, cứ 2 tuần một lần.

Bệnh giang mai:

Giang mai nguyên phát hoặc thứ phát, giang mai tiêm tàng giai đoạn sớm (kéo dài chưa đến 1 năm): Tiêm liều duy nhất 2 400 000 đơn vị.

Giang mai tiêm tàng muộn (kéo dài hơn một năm): Tiêm 2 400 000 đơn vị, tuần một lần trong 3 tuần liên tiếp.

Giang mai thần kinh: Dùng nối tiếp sau khi đã điều trị bằng natri hoặc kali hoặc procain penicilin G để kéo dài tác dụng: tiêm bắp 18 - 24 triệu đơn vị natri hoặc kali penicilin G mỗi ngày hoặc 2 400 000 đơn vị procain penicilin G cùng với probenecid đường uống mỗi ngày trong 10 - 14 ngày, sau đó tiêm benzathin penicilin G một liều 2 400 000 đơn vị mỗi tuần, trong 3 tuần liên tiếp.

Mụn cóc, bejel và pinta: Tiêm liều duy nhất 1 200 000 đơn vị.

Bệnh bạch hầu: Tiêm liều duy nhất 1 200 000 đơn vị.

Liệu lượng cho trẻ em:

Viêm họng, viêm amidan do Streptococcus pyogenes (liên cầu beta tan máu nhóm A) và dự phòng cấp 1 sốt thấp khớp: Tiêm liều duy nhất 600 000 đơn vị cho trẻ cân nặng dưới 27 kg hoặc 1 200 000 đơn vị cho trẻ cân nặng trên 27 kg.

Nhiễm khuẩn nhẹ và vừa đường hô hấp trên do Streptococcus pyogenes: Tiêm liều duy nhất 300 000 - 600 000 đơn vị cho trẻ cân nặng dưới 27 kg hoặc 900 000 đơn vị cho trẻ cân nặng trên 27 kg.

Phòng sốt thấp khớp tái phát (phòng thấp cấp 2): Liều thông thường là 1 200 000 đơn vị, cứ 3 - 4 tuần tiêm một lần hoặc 600 000 đơn vị, cứ 2 tuần một lần.

Bệnh giang mai:

Giang mai bẩm sinh không triệu chứng ở trẻ sơ sinh: Tiêm liều duy nhất 50 000 đơn vị/kg thể trọng.

Trẻ từ 1 tháng tuổi trở lên: Giang mai bẩm sinh chưa được điều trị, sau khi sử dụng penicilin natri hoặc kali tiêm tĩnh mạch 200 000 - 300 000 đơn vị/kg thể trọng mỗi ngày trong 10 ngày, tiêm benzathin penicilin G một liều 50 000 đơn vị/kg thể trọng mỗi

tuần, trong 1 - 3 tuần; giang mai nguyên phát hoặc thứ phát, giang mai tiêm tàng giai đoạn sớm: tiêm liều duy nhất 50 000 đơn vị/kg thể trọng (tối đa 2 400 000 đơn vị); giang mai tiêm tàng giai đoạn muộn: tiêm một liều 50 000 đơn vị/kg thể trọng (tối đa 2 400 000 đơn vị) mỗi tuần, trong 3 tuần liên tiếp.

Trẻ vị thành niên: Giang mai nguyên phát hoặc thứ phát, giang mai tiêm tàng giai đoạn sớm: tiêm liều duy nhất 2 400 000 đơn vị/kg thể trọng; giang mai tiêm tàng giai đoạn muộn: tiêm một liều 2 400 000 đơn vị/kg thể trọng mỗi tuần, trong 3 tuần liên tiếp. Giang mai thần kinh: Dùng nối tiếp sau khi đã điều trị bằng natri hoặc kali hoặc procain penicilin G để kéo dài tác dụng: tiêm benzathin penicilin G một liều 50 000 đơn vị/kg thể trọng mỗi tuần, trong 3 tuần liên tiếp. *Mụn cóc, bejel và pinta:* Tiêm bắp liều duy nhất:

600 000 đơn vị cho trẻ dưới 10 tuổi hoặc 1 200 000 đơn vị cho trẻ từ 10 tuổi trở lên.

Bệnh bạch hầu: Trẻ dưới 6 tuổi hoặc nặng dưới 30 kg, tiêm liều duy nhất 600 000 đơn vị, trẻ từ 6 tuổi trở lên hoặc nặng hơn 30 kg, tiêm liều duy nhất 1 200 000 đơn vị.

Bệnh nhân suy giảm chức năng thận:

Giữ nguyên khoảng cách liều, bệnh nhân suy thận vừa (tốc độ lọc cầu thận GFR từ 10 - 50 ml/phút) dùng 75% liều thông thường, suy thận nặng (tốc độ lọc cầu thận GFR dưới 10 ml/phút) dùng 20 - 50% liều thông thường. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ (tốc độ lọc cầu thận GFR trên 50 ml/phút).

Cách dùng:

Thuốc được tiêm bắp sâu, không pha loãng. Ở người lớn, thường tiêm cơ mông, hoặc giữa cơ đùi bên, với trẻ em ưu tiên tiêm giữa cơ đùi bên. Khi bắt đầu tiêm phải kiểm tra chắc chắn là không căm kim tiêm vào mạch máu. Với trẻ dưới 2 tuổi, nếu cần, liều thuốc cần được chia đôi và tiêm vào hai vị trí khác nhau.

Tương tác thuốc

Tetracyclin là kháng sinh kìm khuẩn có thể đối kháng tác dụng diệt khuẩn của penicilin, cần tránh dùng đồng thời 2 loại này trong những trường hợp cần diệt khuẩn nhanh, ví dụ như viêm màng não do nǎo mô cầu.

Dùng đồng thời penicilin và probenecid sẽ làm tăng và kéo dài nồng độ penicilin trong huyết thanh do làm giảm thể tích phân bố và làm giảm tốc độ thải trừ vì ức chế cạnh tranh bài tiết penicilin qua ống thận.

Benzathin penicilin G làm tăng nồng độ và tác dụng của methotrexat.

Thuốc có thể làm giảm nồng độ trong máu và tác dụng của vắc xin chống thương hàn.

Gây test Coombs' dương tính, gây kết quả protein niệu dương tính giả, kết quả glucose niệu bằng Clinitest dương tính hoặc âm tính giả.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8 °C trong bao bì kín, tránh đông lạnh.

Quá liều và xử trí

Quá liều sẽ làm kích ứng quá mức thần kinh cơ hoặc làm co giật.

Thông tin qui chế

Benzathin penicilin G 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

Hanbecil.

BENZOYL PEROXID

Tên chung quốc tế: Benzoyl peroxide.

Mã ATC: D10AE01

Loại thuốc: Thuốc kháng khuẩn và bong lớp sừng.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thẻ gel 2,5% - 10% tính theo benzoyl peroxid khan.

Thuốc xịt (lotion) 5% (oxy 5) và 10% (oxy 10), 20% tính theo benzoyl peroxid khan.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Benzoyl peroxid có tác dụng làm tróc vảy da, bong lớp sừng và kháng khuẩn.

Tác dụng kháng khuẩn của benzoyl peroxid có thể do hoạt tính oxi hóa, có tác dụng trên vi khuẩn *Staphylococcus epidermidis* và *Propionibacterium acnes*. Tác dụng này rất có ích trên mụn trứng cá, dạng bôi tại chỗ benzyl benzoate 10% được sử dụng rộng rãi nhất và là thuốc lựa chọn đầu tiên để điều trị trứng cá. Benzoyl peroxide còn có tác dụng ức chế hệ vi khuẩn trên da cùng với làm giảm bê mặt các tổ chức nang nhỏ trong khoảng 48 giờ từ khi bôi thuốc nhưng vài ngày sau mới thể hiện trên lâm sàng.

Trường hợp bị mụn trứng cá nặng, cần dùng thêm tại chỗ clindamycin hoặc clarithromycin để ức chế các vi khuẩn kháng thuốc.

Benzyl peroxid còn dùng để điều trị nấm trên da như *Tinea pedis*.

Làm thuốc tẩy trong công nghiệp thực phẩm và chất xúc tác trong công nghiệp chất dẻo.

Dược động học:

Thuốc được hấp thu qua da khoảng 1,8 microgam/cm² hoặc 45% liều dùng trong khoảng 24 giờ.

Lượng benzoyl peroxid được hấp thu sẽ chuyển hoàn toàn thành acid benzoic ở da và được thải trừ nhanh chóng vào nước tiểu.

Chỉ định

Benzoyl peroxid được dùng tại chỗ để điều trị mụn trứng cá nhẹ hoặc vừa và là thuốc bổ trợ trong điều trị mụn trứng cá nặng và mụn trứng cá có mủ.

Điều trị tổn thương trên da (lở loét) do nấm lâu ngày.

Chống chỉ định

Người dị ứng với benzoyl peroxid hoặc một trong các thành phần của thuốc.

Thận trọng

Benzoyl peroxid có thể oxy hóa làm bạc màu quần áo, vải vóc. Người da trắng dễ bị kích ứng hơn.

Tránh để thuốc tiếp xúc với mắt, niêm mạc, môi và miệng và những vùng da nhạy cảm ở cổ. Nếu không may tiếp xúc xảy ra, phải rửa kỹ với nước.

Thời kỳ mang thai

Còn chưa biết rõ benzoyl peroxid có gây tổn hại cho thai khi dùng cho người mang thai hoặc có thể ảnh hưởng đến khả năng sinh sản hay không. Tuy nhiên, chỉ nên dùng cho người mang thai khi thật cần thiết. Chưa có tài liệu về tác dụng của benzoyl peroxid trên sự trưởng thành, phát triển và hoàn thiện các chức năng của thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có thông tin về vấn đề này, nên cần hết sức thận trọng khi dùng benzoyl peroxid cho người mẹ trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Kích ứng da có thể xảy ra nhất là khi bắt đầu điều trị. Một số người bệnh bị kích ứng đến mức cần phải giảm số lần dùng hoặc tạm thời dừng điều trị. Khô da, tróc da, nổi mẩn và phù nề thoáng qua có thể gặp khi dùng thuốc bôi có benzoyl peroxid. Mẩn cảm do tiếp xúc cũng có khi xảy ra.

Cơ thể có mùi khác thường khi bôi thuốc.

Hiem gấp, ADR < 1/1 000

Hiện tượng ngứa dữ dội, tấy đỏ, nóng rát, sưng phù.

Phản ứng dị ứng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần xác định xem người bệnh có mẫn cảm với benzoyl peroxid hay không, bằng cách trước hết bôi thử trên một vùng nhỏ. Nếu có kích ứng hoặc khô da thì nên giảm số lần dùng. Nếu bị ngứa nhiều, đỏ, nóng bừng, sưng phồng hoặc kích ứng thì ngừng thuốc và hỏi ý kiến thầy thuốc.

Nếu thuốc không có tác dụng trong vòng 4 tuần, nên ngừng thuốc và hỏi ý kiến thầy thuốc

Một đợt điều trị không được kéo dài quá 3 tháng.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị trứng cá: Trước khi dùng thuốc, phải rửa sạch và làm khô các vùng có mụn trứng cá hoặc mụn mủ ở mặt, cổ hoặc bất cứ nơi nào khác trên cơ thể. Bôi một lớp rất mỏng, ngày 1 - 2 lần. Tốt nhất là nên dùng vào lúc đi ngủ để thuốc tác dụng qua đêm.

Với thuốc xịt (lotion), cần lắc kỹ trước khi dùng.

Trẻ em: Bắt đầu dùng với nồng độ nhỏ nhất là 2,5%. Bôi một lớp mỏng, ngày 1 - 2 lần.

Lở loét do nấm lâu ngày: Dùng thuốc xịt chứa benzoyl peroxid 20%, bôi mỗi 8 - 12 giờ/lần.

Tương tác thuốc

Không được dùng benzoyl peroxid khi phải tiếp xúc với ánh nắng mặt trời hoặc tia tử ngoại.

Dùng đồng thời với thuốc chống nắng có chứa acid para-aminobenzoic sẽ làm biến đổi màu da một thời gian.

Các sản phẩm chứa benzoyl peroxid có thể làm bạc màu lông tóc và mất màu của vải.

Độ ổn định và bảo quản

Tốt nhất là bảo quản ở nhiệt độ dưới 25 °C. Tránh nóng, va đập mạnh.

Tương hợp

Benzoyl peroxid có thể phối hợp trong các chế phẩm có chứa hydrocortison, clindamycin và erythromycin.

Quá liều và xử trí

Nếu xảy ra tróc vảy da quá nhanh, ban đỏ hoặc phù, cần ngừng thuốc. Để khắc phục nhanh các tác dụng có hại, có thể đắp gạc lạnh. Sau khi các triệu chứng và các biểu hiện trên đã giảm, có thể dùng thử một cách thận trọng liều lượng thấp hơn cho rằng phản ứng đã xảy ra là do dùng quá liều chứ không phải do dị ứng.

Thông tin qui chế

Benzoyl peroxid 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

Eclaran 5; Newgi 5; Oxy 5; Oxy cover; PanOxyl.

BENZYL BENZOAT

Tên chung quốc tế: Benzyl benzoate.

Mã ATC: P03AX01.

Loại thuốc: Thuốc trị ghẻ và chấy, rận.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nhũ dịch dầu trong nước 25% (kl/tt).

Thuốc bôi ngoài không dưới 26,0% và không quá 30% (kl/tt) benzyl benzoat.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Benzyl benzoat là chất diệt có hiệu quả đối với chấy (*Pediculus capitis*), rận (*Phthius pubis*) và ghẻ (*Sarcoptes scabiei*). Cơ chế tác dụng chưa được biết. Mặc dù thuốc gần như không độc sau khi bôi lên da nhưng chưa có tài liệu nào nghiên cứu về khả năng gây độc trong điều trị bệnh ghẻ.

Chỉ định

Điều trị ghẻ; diệt chấy rận.

Chống chỉ định

Những người bệnh dị ứng với benzyl benzoat.

Thận trọng

Tránh để thuốc tiếp xúc với mắt và các màng nhầy.

Có thể gây kích ứng da, đặc biệt đối với những cơ địa dễ dị ứng.

Nghiên cứu trên động vật thí nghiệm cho thấy, khi lỡ uống với liều lớn, benzyl benzoat có thể gây kích thích hệ thần kinh trung ương và co giật và có thể tử vong.

Thời kỳ mang thai và cho con bú

Hiện chưa có thông tin. Chú ý không bôi trên một diện tích da quá rộng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Kích ứng mắt và niêm mạc.

Kích ứng da nhẹ tại chỗ bôi (đặc biệt ở bộ phận sinh dục nam), ngứa và mẩn cảm da có thể xảy ra ở một số người bệnh.

Cảm giác ngứa ở người bệnh (do mẫn cảm với ký sinh trùng và chất tiết của chúng) có thể kéo dài sau khi dùng thuốc từ một tuần đến vài tuần, điều này không có nghĩa là việc điều trị thất bại và không cần chỉ định điều trị tiếp tục với benzyl benzoat.

Khi điều trị nhắc lại có thể gây viêm da tiếp xúc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi dùng cho trẻ nhỏ và trẻ em nên hòa loãng thuốc để tránh kích ứng da (thường hòa loãng 60 ml hoặc 90 ml thuốc benzyl benzoat 25% thành 120 ml hoặc 180 ml bằng nước sạch, lắc đều trước khi dùng).

Ngừng bôi thuốc khi có phản ứng dị ứng.

Có thể dùng các thuốc ghẻ khác thay thế benzyl benzoat để tránh kích ứng da. Thuốc được khuyến cáo là có hiệu quả và an toàn là permethrin 5% bôi tại chỗ, có thể dùng crotamiton 10%, lindan 1% (Không nên dùng cho người mang thai, cho con bú, trẻ em dưới 2 tuổi và các trường hợp viêm da tiến triển vì làm tăng độ hấp thu qua da và dẫn đến nguy cơ ngộ độc).

Liều lượng và cách dùng

Điều trị ghẻ: Benzyl benzoat là một thuốc trị ghé hữu hiệu khi được sử dụng đúng cách, cho nên người bệnh cần được hướng dẫn chính xác khi sử dụng. Trước khi bôi benzyl benzoat để trị ghé, người bệnh phải tắm thật sạch bằng nước ấm và xà phòng để loại

bỏ các lớp vẩy ở nơi bị tổn thương và tê bào chết. Nhũ dịch benzyl benzoat 25% có thể bôi lên tất cả các vùng da đã lau khô sau khi tắm từ cổ đến ngón chân (bao gồm cả lòng bàn chân), khi lớp thứ nhất khô, có thể bôi tiếp một lần nữa. Người bệnh tắm sau 24 - 48 giờ kể từ khi lớp thuốc bôi sau cùng khô để loại bỏ thuốc.

Khoảng 30 ml thuốc bôi được dùng 1 lần đối với người lớn và 20 ml/lần bôi đối với trẻ em (thường hòa loãng 60 ml hoặc 90 ml thuốc benzyl benzoat 25% thành 120 ml hoặc 180 ml bằng nước sạch để giảm kích ứng da). Lắc đều thuốc bôi trước khi dùng.

Thông thường các cái ghé sẽ bị tiêu diệt hết sau lần điều trị đầu tiên, nhưng việc điều trị nhắc lại sau 7 - 10 ngày nếu xuất hiện những tổn thương mới và có chứng cứ chứng tỏ có cái ghé.

Cần giải thích cho người bệnh rõ chứng ngứa có thể còn tồn tại đến 3 tuần, nhưng không được dùng lại thuốc.

Không bôi lên mặt.

Điệt chấy, rận:

Bôi nhũ dịch benzyl benzoat lên tóc, những vùng tóc bị dính nhũ dịch benzyl benzoat 28% sẽ bị bết lại, tránh bôi vào mắt. Gội đầu sạch bằng nước và xà phòng sau 12 - 24 giờ. Xem xét điều trị nhắc lại sau 1 tuần.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 40 °C trong bao bì sạch, kín, tránh ánh sáng. Để xa tầm tay trẻ em.

Quá liều và xử trí

Khi lỡ uống, thuốc có thể gây kích thích thần kinh và co giật.

Xử trí: Rửa dạ dày, điều trị triệu chứng.

Thông tin qui chế

Benzyl benzoat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

BENZYL PENICILIN

Tên chung quốc tế: Benzylpenicillin.

Mã ATC: J01CE01, S01AA14.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm beta-lactam.

Dạng thuốc và hàm lượng:

Benzylpenicillin dùng ở dạng muối benzylpenicillin natri và benzylpenicillin kali.

Dạng thuốc bột tan trong nước để tiêm: 500 000 đơn vị (IU), 1 triệu đơn vị và 5 triệu đơn vị. Trong nhiều nước, liều được biểu thị dưới dạng đơn vị: 600 mg benzylpenicillin natri hoặc 600 mg benzylpenicillin kali tương ứng với 1 triệu đơn vị.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Benzylpenicillin hay penicilin G là kháng sinh nhóm beta - lactam. Là một trong những penicilin được dùng đầu tiên trong điều trị. Penicilin G diệt khuẩn bằng cách ức chế sự tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Tuy nhiên, tác dụng này bị giảm bởi penicilinase và các beta-lactamase khác. Penicilin G không bền trong môi trường acid, do đó không được hấp thu qua đường uống. Khả dụng sinh học theo đường uống chỉ đạt khoảng 15 - 30%. Do vậy, penicilin G chủ yếu được dùng đường tiêm và tốt nhất nên tiêm tĩnh mạch.

Để kháng sinh có tác dụng điều trị, vấn đề quan trọng là phải duy trì được nồng độ thuốc trong huyết tương cao hơn nồng độ tối thiểu ức chế (MIC) các vi khuẩn. Penicilin G có tác dụng tốt với cầu khuẩn Gram dương, bao gồm cả *Streptococcus* nhóm B. Giá trị MIC thường rất khác nhau, từ dưới 0,002 microgam/ml đến

0,1 microgam/ml, tùy thuộc vào loài vi khuẩn và mức độ nhạy cảm. Nói chung, các cầu khuẩn *Enterococcus* kém nhạy cảm và đôi khi kháng hoàn toàn. Các *Pneumococcus* cũng kháng penicilin G và các kháng sinh beta-lactam khác. Trước đây, penicilin G được cho rằng có tác dụng ức chế cả các cầu khuẩn Gram âm, như *Meningococcus* và *Gonococcus* với MIC thấp khoảng 0,03 microgam/ml. Nhưng tình trạng kháng thuốc lan tràn ở Việt Nam hiện nay làm cho penicilin G bị mất tác dụng trong một số trường hợp. Cho đến nay, *Gonococcus* gần như kháng penicilin G hoàn toàn do tạo beta-lactamase. Hiện tượng này là phổ biến ở cả khu vực Đông Nam Á.

Nói chung, penicilin G có hiệu quả với *Haemophilus influenzae* tốt hơn penicilin V và ampicilin. Nhưng hiện tượng kháng thuốc phổ biến đối với *H. influenzae* do tạo ra beta-lactamase đã làm giảm hiệu quả của penicilin G đối với vi khuẩn này.

Phần lớn các vi khuẩn ký khí khá nhạy cảm với penicilin G gồm *Clostridium* spp., *Fusobacterium* spp. và *Actinomyces israelii*, trừ *Bacteroides fragilis*. Điều quan trọng này cần được xem xét, vì với các nhiễm khuẩn ký khí, thường hay có khuynh hướng dùng ngay các kháng sinh chuyên dụng hơn, đáng ra là cần để dành cho những trường hợp thật cần thiết như điều trị nhiễm *Bacteroides*.

Treponema pallidum (xoắn khuẩn giang mai) và những loài *Treponema* nhiệt đới khác thường nhạy cảm với penicilin G và penicilin G cũng có khả năng tác dụng với *Leptospira* và *Actinomyces*. Ngay cả những vi khuẩn gây ra độc tố như *Corynebacterium diphtheriae*, các vi khuẩn hoại thư, vi khuẩn có thể gây nguy hiểm đến tính mạng người như *Cytocapnophagia canimorsis* (bị nhiễm do chó cắn), cũng nhạy cảm với penicilin G.

Sự kháng penicilin G có thể do vi khuẩn tạo ra penicillinase, được gọi là beta-lactamase. Đây là kiểu kháng phổ biến của các vi khuẩn *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas* spp., *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli* và *Proteus*. Loại kháng này có thể được hạn chế bằng cách dùng kết hợp với những chất ức chế được beta-lactamase như acid clavulanic, tazobactam hoặc sulbactam.

Penicilin G thường có tác dụng tốt với *Streptococcus pyogenes* (nhóm A), *Streptococcus viridans*, *S. bovis* và *Staphylococcus aureus* nhạy cảm với penicilin (tuy nhiên, sự nhạy cảm của *Staphylococcus aureus* với penicilin hiện nay đang bị giảm). Penicilin G dùng đơn độc không có tác dụng với nhiễm khuẩn nặng do *Enterococcus* như viêm màng trong tim.

Với các *Pneumococcus*, cần lưu ý đặc biệt, do hiện nay các loài vi khuẩn *Pneumococcus* kháng penicilin G đã tăng lên. Các vi khuẩn nhạy cảm có MIC = 0,1 microgam/ml hoặc thấp hơn. Các vi khuẩn kháng trung bình thường có MIC = 0,1 - 2 microgam/ml và các loài kháng cao thì có MIC > 2 microgam/ml hoặc cao hơn. Những dòng kháng cao thường lại đa kháng với cả các thuốc khác chống *Pneumococcus* nên rất nguy hiểm. Sự kháng của *Pneumococcus* với penicilin là do có sự thay đổi của các protein liên kết penicilin (PBP). Tất cả các kháng sinh beta-lactam có tác dụng bằng cách liên kết với những protein này, nên dường như mọi kháng sinh nhóm này đều bị kháng. Các *Pneumococcus* kháng penicilin G thường kháng cả ampicilin, ticarcilin, piperacilin. Do sự kháng không phụ thuộc vào sự tạo beta-lactamase, nên việc sử dụng acid clavulanic hoặc các chất ức chế khác không có hiệu quả. Một số loài *Pneumococcus* kháng penicilin cũng kháng cephalosporin thế hệ III. Tuy nhiên, các dòng kháng trung bình thường nhạy cảm với các cephalosporin thế hệ II và III, còn một số kháng cao thi lại đa kháng với penicilin, erythromycin, clarithromycin, trimethoprim-sulfamethoxazol và tetracyclin. Tuy vậy, vancomycin tỏ ra nhạy cảm với đa số trường hợp *Pneumococcus* kháng penicilin.

Việc điều trị viêm màng não gây ra bởi *Pneumococcus* hiện nay

là một vấn đề tương đối khó khăn. Hướng dẫn điều trị, sự lựa chọn thuốc phải thay đổi theo các kết quả kháng sinh đồ. Ở Việt Nam, theo chiều hướng kháng thuốc và do khó duy trì nồng độ cao trong dịch não tuy, nên hiện nay penicilin G không được dùng để điều trị viêm màng não mủ do *Pneumococcus* nữa. Với người bệnh có vi khuẩn kháng mức độ trung bình, cần thay thế bằng các cephalosporin thế hệ III như ceftriaxon hoặc cefotaxim. Với người bệnh có vi khuẩn kháng mức độ cao, nên dùng vancomycin phối hợp với cephalosporin thế hệ III.

Điều trị viêm màng não do *Haemophilus influenzae* loại B cũng phải xét đến sự kháng thuốc do vi khuẩn tạo beta-lactamase. Tình trạng này cũng khá phức tạp vì tỷ lệ kháng cloramphenicol cũng khá cao. Một số nghiên cứu cho thấy các cephalosporin thế hệ III, đặc biệt cefotaxim hoặc ceftriaxon cũng có hiệu quả như khi phối hợp penicilin và cloramphenicol. Do vậy, điều trị viêm màng não nhiễm khuẩn cho trẻ em cần tùy theo từng trường hợp nhưng không nên dùng cefuroxim.

Viêm màng não do *Neisseria* vẫn thường được điều trị bằng penicilin G, nhưng hiện nay cũng đáng lo ngại, vì các vi khuẩn *Meningococcus* kháng penicilin G cao rất phổ biến. Sự kháng này là do giảm ái lực của penicilin với protein liên kết penicilin (PBP). Ý nghĩa lâm sàng của tình trạng này cần được thảo luận, vì có trường hợp người bệnh viêm màng não do các vi khuẩn đã kháng penicilin (*in vitro*) đã được chữa khỏi bằng penicilin G. Ceftriaxon thường được chọn làm thuốc đầu tiên thay thế penicilin G. Penicilin G có thể vẫn là một thuốc được chọn để điều trị nhiễm *Neisseria meningitidis* và *Pasteurella multocida*, nhưng không còn được dùng để điều trị *Neisseria gonorrhoeae* nữa.

Dược động học

Benzylpenicilin vào máu nhanh sau khi tiêm bắp dạng muối tan trong nước và thường đạt được nồng độ cao nhất trong vòng 15 - 30 phút. Sau khi dùng liều đơn 600 mg, nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương đạt khoảng 12 microgam/ml.

Sau khi tiêm tĩnh mạch liều 3 g benzylpenicilin, nồng độ huyết tương cao nhất đạt được khoảng 300 - 400 microgam/ml. Thuốc phân bố nhanh và đào thải nhanh, làm giảm nồng độ xuống 40 - 50 microgam/ml trong vòng 1 giờ. Sau 4 giờ, nồng độ huyết tương giảm xuống còn 3 microgam/ml, cao hơn 10 - 100 lần phần lớn các giá trị MIC. Vì vậy, nên tiêm thuốc 4 - 6 giờ một lần, nhưng thực tế lâm sàng cho thấy nếu tiêm 8 giờ một lần vẫn đảm bảo đủ liều cho điều trị. Khi nghỉ ngơi có sự kháng thuốc, cần dùng khoảng 4 giờ một lần.

Khi dùng đường uống, benzylpenicilin bị mất hoạt tính nhanh ở đường tiêu hóa, chỉ khoảng 30% được hấp thu chủ yếu từ tá tràng; nồng độ đỉnh của penicillin trong huyết tương thường đạt được trong 1 giờ. Để đạt được nồng độ penicillin trong huyết tương sau khi uống tương tự như nồng độ sau khi tiêm bắp, phải cần đến gấp 5 lần lượng benzylpenicilin tiêm bắp. Hấp thu thay đổi rất nhiều giữa các người bệnh, hấp thu tốt hơn ở người có ít dịch vị, gồm có trẻ sơ sinh và người cao tuổi. Thức ăn làm giảm hấp thu benzylpenicilin, vì vậy nên uống thuốc vào nửa giờ trước bữa ăn hoặc 2 - 3 giờ sau bữa ăn.

Benzylpenicilin phân bố rộng với nồng độ khác nhau trong các mô và dịch cơ thể. Benzylpenicilin phân tán qua nhau thai vào tuần hoàn thai và một lượng nhỏ xuất hiện trong sữa. Thuốc thẩm thấu qua các mô bị viêm, tỷ lệ thuốc trong dịch não tuy ở người màng não bình thường < 1% và ở màng não viêm là 2 - 6%.

Nửa đời trong huyết tương khoảng 30 - 50 phút ở người bình thường và kéo dài hơn ở trẻ sơ sinh và người cao tuổi vì chức năng thận giảm, khoảng 7 - 10 giờ ở người bệnh suy thận và trong trường hợp suy cả gan và thận, nửa đời trong huyết tương có thể kéo dài

đến 20 - 30 giờ. Do vậy, liều cho người bệnh trên 60 tuổi nên giảm khoảng 50% so với liều người lớn vì chức năng thận bị giảm. Khoảng 60% thuốc gắn với protein huyết tương. Thuốc chuyển hóa ở gan (khoảng 30%) thành acid peniciloic. Benzylpenicilin được chuyển hóa rồi bài tiết nhanh ở ống thận vào nước tiểu, khoảng 20% liều uống xuất hiện ở dạng không biến đổi trong nước tiểu và 60 - 90% liều tiêm bắp benzylpenicilin xuất hiện trong nước tiểu trong giờ đầu. Benzylpenicilin có thể loại được bằng thẩm tách máu. Penicilin G, khi tiêm tĩnh mạch với liều 150 000 - 250 000 đơn vị/kg/ngày, cho nồng độ huyết tương cao hơn MIC vài lần, thậm chí cả khi *S. pneumoniae* kháng penicilin. Do đó, tiêm penicilin G tĩnh mạch liều cao có thể vẫn còn là một cách điều trị có giá trị và hiệu quả trong một số trường hợp, nếu penicilin G được dùng đủ liều và tại những khoảng cách thời gian đúng. Một số nhà nghiên cứu lâm sàng đã chỉ ra rằng liều cao penicilin G 150 000 - 200 000 đơn vị/kg/ngày vẫn có tác dụng trên các *Pneumococcus* kháng penicilin.

Chỉ định

Benzylpenicilin được chỉ định trong hầu hết các vết thương nhiễm khuẩn và các nhiễm khuẩn ở mũi, họng, xoang mũi, đường hô hấp và tai giữa.

Nhiễm khuẩn máu hoặc nhiễm mủ huyết do vi khuẩn nhạy cảm.

Viêm xương tuy cấp và慢。

Viêm màng trong tim nhiễm khuẩn.

Viêm màng não do các vi khuẩn nhạy cảm.

Viêm phổi nặng do *Pneumococcus*.

Tuy nhiên, khi chỉ định cần tham khảo phần “Dược lý và cơ chế tác dụng” ở trên và điều trị dựa theo kết quả kháng sinh đồ và đáp ứng lâm sàng.

Chống chỉ định

Dị ứng với các penicillin hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Dùng penicillin natri liều cao ó ạt có thể dẫn đến giảm kali huyết và đái khi tăng natri huyết. Nên dùng kèm theo thuốc lợi tiểu giữ kali. Với người bệnh suy giảm chức năng thận, dùng liều cao (trên 8 g/ngày/người lớn) có thể gây kích ứng não, co giật và hôn mê.

Tuyệt đối thận trọng với người có tiền sử dị ứng với penicillin và cephalosporin, do có nguy cơ phản ứng chéo miễn dịch giữa benzylpenicilin và các cephalosporin. Thận trọng với người bệnh suy giảm chức năng thận, đặc biệt ở trẻ sơ sinh và người cao tuổi. Với người suy tim, cần chú ý đặc biệt, do nguy cơ tăng natri huyết sau khi tiêm liều cao benzylpenicilin natri (tùy thuộc vào từng loại thuốc có thể khác nhau về lượng muối thêm vào cùng với bột benzylpenicilin. Lượng thường dùng xấp xỉ 2,8 mmol Na⁺ trong lọ 1 triệu đơn vị penicilin, tương ứng lượng natri cho vào khoảng 18 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9%).

Có thể xảy ra quá mẫn với da khi tiếp xúc với kháng sinh, nên thận trọng tránh tiếp xúc với thuốc. Cần phát hiện xem người bệnh có tiền sử dị ứng không, đặc biệt dị ứng với thuốc, vì dễ tăng phản ứng mẫn cảm với penicilin.

Thận trọng đặc biệt khi dùng benzylpenicilin liều cao cho người bị động kinh.

Thời kỳ mang thai

Không thấy có khuyết tật hoặc tác dụng có hại trên bào thai. Tuy nhiên, chưa có những nghiên cứu đầy đủ và có kiểm tra kỹ trên người mang thai để có thể kết luận loại trừ những tác dụng có hại của thuốc trên bào thai. Chỉ dùng benzylpenicilin cho người mang thai khi thật cần.

Thời kỳ cho con bú

Penicilin bài tiết qua sữa. Nên thận trọng khi dùng trong thời kỳ

cho con bú, vì có những ảnh hưởng của kháng sinh nói chung với trẻ nhỏ như: Dị ứng, thay đổi hệ vi khuẩn đường ruột.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Penicilin có độc tính thấp, nhưng là chất gây mẫn cảm đáng kể, thường gặp nhất là phản ứng da, xấp xỉ 2% trong số bệnh nhân điều trị. Những phản ứng tại chỗ ở vị trí tiêm thuốc cũng hay gặp.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Ngoại ban.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng màng già.

Tại chỗ: Phản ứng viêm tĩnh mạch nơi tiêm.

Khác: Viêm tĩnh mạch huyết khối.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Tăng bạch cầu ái toan.

Da: Mày đay.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ.

Máu: Thiếu máu tan máu, giảm bạch cầu.

Chú ý: Có thể thấy những triệu chứng của não như động kinh, đặc biệt ở những người bệnh có chức năng thận giảm và liều dùng hàng ngày trên 18 g với người lớn. Đặc biệt thận trọng với người trên 60 tuổi và trẻ sơ sinh. Nên xem xét cho giảm liều penicilin và điều trị chống co giật. Nồng độ thuốc cao trong dịch truyền có thể gây viêm tĩnh mạch huyết khối.

Hướng dẫn xử trí ADR

ADR phổ biến nhất của benzylpenicilin là phản ứng mẫn cảm, đặc biệt phát ban. Phản ứng phản vệ đôi khi xảy ra và đôi khi gây tử vong. Tần suất toàn bộ phản ứng dị ứng biến đổi từ 1 - 10%; khoảng 0,05% là phản ứng phản vệ, thường xảy ra sau khi tiêm, nhưng đôi khi cũng xảy ra sau khi uống.

Mẫn cảm với penicilin có thể gây phản ứng tức thì, gồm có phản ứng phản vệ, phù mạch, mẩn ngứa, đôi khi phát ban dát - sần. Phản ứng muộn có thể là phản ứng giống bệnh huyết thanh và thiếu máu huyết tán. Các phản ứng chủ yếu là do các sản phẩm bị phá hủy *in vitro* trước khi dùng, hoặc do các chất chuyển hóa của penicilin, cũng có thể do bản thân penicilin. Các chất này hoạt động như các hapten khi phối hợp với protein hoặc các đại phân tử khác để tạo thành kháng nguyên. Mẫn cảm liên quan đến cấu trúc cơ bản của penicilin nên người bị dị ứng với benzylpenicilin có thể coi là dị ứng với tất cả các penicilin; người mẫn cảm với penicilin có thể cũng phản ứng với các cephalosporin và các kháng sinh beta-lactam khác. Do đó, trước khi dùng benzylpenicilin, phải hỏi kỹ tiền sử mẫn cảm với penicilin, cephalosporin và các thuốc khác. Nếu có tiền sử dị ứng cần phải chống chỉ định dùng benzylpenicilin. Phải chuẩn bị sẵn phương tiện cấp cứu hồi sức (như phải sẵn có epinephrin (adrenalin), duy trì đường thở, oxygen...). Tiêm adrenalin dưới da hoặc tĩnh mạch thường được lựa chọn để điều trị phản ứng mẫn cảm tức thì với penicilin.

Phải ngừng liệu pháp penicilin khi thấy phát ban, mẩn ngứa, bệnh giống bệnh huyết thanh, thiếu máu huyết tán, viêm da bong. Kháng histamin và nếu cần, corticosteroid thường được dùng để điều trị phản ứng giống bệnh huyết thanh, tuy vậy tác dụng chưa rõ ràng. Uống hoặc tiêm kháng histamin trước khi dùng penicilin không bảo vệ được mẫn cảm với thuốc.

Test da dùng để phát hiện mẫn cảm:

Test da được dùng để đánh giá nguy cơ hiện tại của phản ứng tức thì qua trung gian IgE, phản ứng nghiêm trọng nhất là phản ứng phản vệ. Có thể dùng cả hai yếu tố quyết định chính và phụ của mẫn cảm penicilin; yếu tố quyết định chính hiện có dưới dạng penicilloyl-polylysine có thể dùng để phát hiện mẫn cảm với penicilin, chỉ được dùng cho người lớn có tiền sử mẫn cảm với penicilin. Một

hỗn hợp yếu tố quyết định phụ gồm có benzylpenicilin và các dẫn chất, bao gồm acid penicilloic và benzylpenicilloylamin cũng có thể được dùng. Nếu không có sẵn có thể thay thế bằng dung dịch benzylpenicilin. Phải có sẵn achenalin để phòng trường hợp phản ứng phản vệ. Kết quả test da không đáng tin cậy nếu làm một thời gian lâu trước khi bắt đầu liệu pháp. Cũng đã có 1 số test được triển khai *in vitro* như test dùng chất hấp thụ dị nguyên phóng xạ.

Giải mẫn cảm cho người mẫn cảm với penicilin nhưng nhất thiết phải dùng penicilin: Phương pháp này có thể nguy hiểm, phải giám sát liên tục và phải luôn sẵn sàng cấp cứu hồi sức và adrenalin. Giải mẫn cảm phải coi là tạm thời, phản ứng dị ứng có thể xảy ra trong thời gian tiếp xúc lần sau với penicilin.

Phải theo dõi số lượng bạch cầu khi điều trị penicilin kéo dài (≥ 10 ngày) vì 5 đến trên 15 % người bệnh điều trị lâu có giảm bạch cầu đa nhân trung tính. Các dấu hiệu gồm có sốt, phát ban và tăng bạch cầu ura eosin.

Phải theo dõi cân bằng điện giải khi dùng benzylpenicilin liều cao (> 10 triệu đơn vị) tĩnh mạch. Phải tiêm tĩnh mạch chậm và làm điện giải đồ thường xuyên. Theo dõi huyết học và chức năng thận.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Liều dùng tùy thuộc từng người bệnh, sự nhạy cảm của vi khuẩn với kháng sinh, chức năng thận, cân nặng, tuổi. Thuốc được dùng dưới dạng tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm hoặc tiêm truyền trong khoảng 20 - 30 phút. Đôi khi benzylpenicilin cho dùng đường uống với các bệnh nhiễm khuẩn từ nhẹ đến vừa, tuy nhiên, chỉ loại penicillin kháng acid như phenoxyethyl penicillin là thích hợp hơn.

Pha dung dịch tiêm

Dung dịch tiêm bắp: 600 mg (1 triệu đơn vị) thường được pha trong 1,6 - 2,0 ml nước cất tiêm.

Dung dịch tiêm tĩnh mạch: Nồng độ thích hợp là 600 mg pha trong 4 - 10 ml nước cất tiêm.

Dung dịch tiêm truyền: Hòa tan 600 mg trong ít nhất 10 ml natri clorid tiêm 0,9% hoặc một dịch truyền khác.

Liều lượng:

Người lớn: Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền: 0,6 - 1,2 g cách 6 giờ/lần, tăng lên nếu cần trong nhiễm khuẩn nặng hơn (chỉ dùng đường tĩnh mạch nếu liều đơn độc trên 1,2 g).

Trẻ em dưới 18 tuổi: Khuyến cáo dùng đường tĩnh mạch cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ.

Trẻ sơ sinh dưới 7 ngày tuổi: 25 mg/kg, cách 12 giờ/lần; tăng lên 25 mg/kg, cách 8 giờ/lần nếu cần.

Trẻ sơ sinh 7 - 28 ngày tuổi: 25 mg/kg, cách 8 giờ/lần; liều gấp đôi trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng.

Trẻ 1 tháng tuổi - 18 tuổi: 25 mg/kg, cách 6 giờ/lần; tăng tối 50 mg/kg, cách 4 - 6 giờ/lần (tối đa 2,4 g, cách 4 giờ/lần) trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng.

Viêm nội tâm mạc (phối hợp với 1 kháng sinh khác nếu cần): Người lớn: Tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch: 1,2 g cách 4 giờ/lần, tăng lên nếu cần (như viêm nội tâm mạc do *Enterococcus*) tối 2,4 g cách nhau 4 giờ/lần. Trẻ em < 18 tuổi: Tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch: trẻ từ 1 tháng tuổi - 18 tuổi: 25 mg/kg cách 4 giờ/lần, tăng lên, nếu cần, tối 50 mg/kg (tối đa: 2,4 g) cách 4 giờ/lần.

Bệnh than: Người lớn (phối hợp với các kháng sinh khác): Tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch: 2,4 g cách 4 giờ/lần.

Dự phòng trong khi để chống nhiễm khuẩn liên cầu nhóm B: Tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch ban đầu 3 g sau đó 1,5 g cách 4 giờ/lần cho tới khi sinh.

Viêm màng não, bệnh não mô cầu: Người lớn: tĩnh mạch chậm

hoặc truyền tĩnh mạch: 2,4 g cách 4 giờ/lần. Trẻ sơ sinh < 7 ngày tuổi: 50 mg/kg cách 12 giờ/lần; trẻ sơ sinh 7 - 28 ngày tuổi: 50 mg/kg cách 8 giờ/lần. Trẻ 1 tháng tuổi - 18 tuổi: 50 mg/kg cách 4 - 6 giờ/lần (tối đa 2,4 g, cách 4 giờ/lần).

Ghi chú quan trọng:

Nếu nghi ngờ bệnh não mô cầu (nhiễm khuẩn huyết do não mô cầu có ban đỏ không trắng khi ấn) cho 1 liều duy nhất benzylpenicilin trước khi chuyển người bệnh vào bệnh viện cấp cứu và không được trì hoãn việc chuyển người bệnh đến bệnh viện.

Nếu nghi viêm màng não do não mô cầu (không có ban đỏ khi ấn không trắng da) không thể chuyển tới cấp cứu tại bệnh viện ngay, cho 1 liều duy nhất benzylpenicilin trước khi chuyển.

Liều benzylpenicilin phù hợp tiêm tĩnh mạch (hoặc tiêm bắp): Người lớn: 1,2 g; trẻ nhỏ < 1 tuổi: 300 mg. Trẻ 1 - 9 tuổi: 600 mg; Trẻ ≥ 10 tuổi: liều người lớn.

Nếu dị ứng penicilin: Thay thế bằng cefotaxim; nếu có tiền sử phản ứng phản vệ với các loại penicilin thì dùng cloramphenicol.

Suy thận: Giảm liều. Liều cao có thể gây co giật, hôn mê.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời các kháng sinh kìm khuẩn (như erythromycin, tetracyclin) có thể làm giảm tác dụng diệt khuẩn của penicilin do làm chậm tốc độ phát triển của vi khuẩn.

Nồng độ penicilin trong máu có thể kéo dài khi dùng đồng thời với probenecid do ngăn cản sự bài tiết penicilin ở ống thận. Tương tác này có thể được dùng trong điều trị để đạt được nồng độ thuốc trong huyết tương cao và kéo dài hơn.

Cimetidin có thể làm tăng khả dụng sinh học của penicilin.

Aspirin, indomethacin, phenylbutazone, sulfaphenazone và sulfinpyrazon kéo dài thời gian bán thải của benzyl penicilin một cách có ý nghĩa.

Cloramphenicol có thể làm giảm tác dụng của penicilin trong điều trị viêm màng não do *Pneumococcus*. Do đó phải dùng penicilin diệt khuẩn vài giờ trước khi dùng cloramphenicol.

Tác dụng của các thuốc chống đông máu dạng uống bình thường không bị ảnh hưởng bởi penicilin, nhưng trường hợp cá biệt có thể làm tăng thời gian prothrombin và gây chảy máu khi người bệnh dùng penicilin G. Do vậy, cần theo dõi khi sử dụng đồng thời, để có thể dự đoán trước và xử lý kịp thời.

Tránh dùng đồng thời benzylpenicilin với vắc xin BCG.

Sự thải methotrexate ra khỏi cơ thể có thể bị giảm rõ rệt do dùng đồng thời với penicilin. Cần chăm sóc và theo dõi cẩn thận khi dùng cùng penicilin. Kiểm tra tiểu cầu, bạch cầu 2 lần một tuần, trong hai tuần đầu và xác định nồng độ methotrexate nếu nghi ngờ có độc và điều trị nhiễm khuẩn nếu cần.

Độ ổn định và bảo quản

Dạng thuốc bột khô được bảo quản dưới 30 °C. Benzylpenicilin kali để pha tiêm sau khi hoàn nguyên có thể bảo quản 7 ngày trong 2 - 8 °C và dạng belzylpenicilin natri để pha tiêm sau khi hoàn nguyên có thể bảo quản 3 ngày.

Tương kỵ

Benzylpenicilin pha bằng nước cất tiêm hoặc dung dịch natri clorid 0,9% không có tương kỵ.

Không được trộn lẫn penicilin với gentamicin (nhóm aminoglycosid).

Quá liều và xử trí

Nồng độ thuốc trong máu quá thừa có thể gây phản ứng có hại tới thần kinh như co giật, liệt và có thể tử vong. Khi dùng quá liều, phải ngừng dùng thuốc và điều trị triệu chứng và hỗ trợ theo yêu cầu.

Thông tin qui chế

Benzylpenicilin 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

Penimid; Zentopeni CPCI.

BENZYLTHIOURACIL

Tên chung quốc tế: Benzylthiouracil.

Mã ATC: H03BA03.

Loại thuốc: Thuốc kháng giáp, dẫn chất thiouracil.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 25 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Benzylthiouracil là thuốc kháng giáp tổng hợp, thuộc dẫn chất thiouracil. Thuốc ức chế tổng hợp hormon giáp nhờ ngăn cản quá trình gắn iod vào gốc tyrosyl của thyroglobulin và cũng ức chế sự kết hợp hai gốc iodotyrosyl thành iodothyronin. Ngoài ra, benzylthiouracil còn ức chế khử iod của thyroxin thành triiodothyronin ở ngoại vi (tác dụng của triiodothyronin mạnh hơn nhiều so với thyroxin) nên về lý thuyết, thuốc này có tác dụng hơn thiamazol trong điều trị con nhiễm độc giáp.

Benzylthiouracil không ức chế tác dụng của hormon giáp đã hình thành trong tuyến giáp hoặc có trong tuần hoàn, cũng không ảnh hưởng đến hiệu quả của hormon giáp đưa từ ngoài vào. Do đó, benzylthiouracil không có tác dụng trong nhiễm độc giáp do dùng quá liều hormon giáp.

Nếu 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), thì cơ thể có thể sẽ đáp ứng chậm với benzylthiouracil.

Nếu dùng benzylthiouracil liều quá cao và thời gian dùng quá dài, sẽ dễ gây giảm năng tuyến giáp. Nồng độ hormon 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 sản xuất hormon giáp ở một mức độ nhất định, hoặc kết hợp dùng hormon giáp tổng hợp như levothyroxin để tuyến yên không tăng tiết TSH.

Dược động học

Benzylthiouracil hấp thu qua đường tiêu hóa 20 - 30 phút sau khi uống. Nửa đời của thuốc trong huyết tương khoảng 2 giờ.

Benzylthiouracil liên kết mạnh với protein trong huyết tương và tập trung nhiều vào tuyến giáp. Thuốc qua được hàng rào nhau thai và tiết được vào sữa mẹ, nhưng ít hơn nhiều so với thiamazol. Thuốc và các chất chuyển hóa được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu.

Chỉ định

Cường giáp, kể cả bệnh Graves-Basedow.

Chuẩn bị trước khi phẫu thuật cắt tuyến giáp cường chức năng.

Điều trị hỗ trợ trước và trong khi dùng liệu pháp iod phóng xạ.

Con nhiễm độc giáp cấp (hoặc con bão giáp trạng) cùng với các biện pháp điều trị khác.

Chống chỉ định

Ung thư tuyến giáp phụ thuộc TSH.

Đang có suy tuỷ, mất bạch cầu hạt.

Suy gan nặng.

Mẫn cảm với benzylthiouracil hoặc các thiouracil kháng giáp khác

hoặc các thành phần có trong thuốc.

Thận trọng

Phải có thầy thuốc chuyên khoa chỉ định điều trị và theo dõi trong quá trình điều trị.

Phải hết sức thận trọng khi dùng benzylthiouracil cho người đang điều trị các thuốc được biết là dễ gây mất bạch cầu hạt.

Cần xét nghiệm số lượng bạch cầu và công thức bạch cầu trước khi điều trị và định kỳ hàng tuần trong 6 tháng đầu điều trị, vì có thể xảy ra giảm bạch cầu, suy tuỷ, nhất là người bệnh cao tuổi dùng liều từ 40 mg một ngày trở lên.

Phải xác định thời gian prothrombin trước và trong quá trình điều trị nếu thấy có xuất huyết, đặc biệt là trước phẫu thuật.

Thời kỳ mang thai

Benzylthiouracil đi qua được hàng rào nhau thai, nhưng với tỷ lệ thấp hơn so với thiamazol. Mặt khác, tuyến giáp của thai hình thành rất sớm, nhưng đến tuần 12 của thai kỳ mới bắt đầu gắn iod. Do đó, có thể cho người mẹ mang thai dùng thuốc đến tháng thứ ba của thai kỳ.

Từ tháng thứ ba, có thể dùng liều thấp, vì tình trạng cường giáp thường giảm trong thời kỳ thai đang phát triển. Dùng thuốc liều có tác dụng thấp nhất, tỷ lệ thuốc vào thai ít, nên có thể không ảnh hưởng đến thai. Trước khi sinh vài tuần, có thể ngừng thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Benzylthiouracil bài tiết được vào sữa mẹ, nhưng ít hơn so với thiamazol. Mẹ dùng liều thấp và đê 4 giờ sau khi uống thuốc mới cho con bú, chưa thấy tác hại cho trẻ. Cần thận hơn, không cho con bú trong suốt thời kỳ mẹ dùng thuốc này.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

Máu: Giảm bạch cầu.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Mất bạch cầu hạt (0,2 - 0,7%) hoặc suy tuỷ, có thể gây ra sốt, ớn lạnh, viêm họng hoặc nhiễm khuẩn; xuất huyết do giảm prothrombin.

Da: Dị ứng, ban da, ngứa, rụng tóc, thường mất đi trong quá trình điều trị. Nhưng ban da cũng có thể là do viêm mạch.

Cơ khớp: Đau khớp, viêm khớp, đau cơ.

Thần kinh: Nhức đầu, sốt, dị cảm, viêm dây thần kinh.

Chuyển hoá: Tăng thể tích bướu giáp, suy năng giáp, thường là do dùng liều cao.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Gan: Viêm gan, vàng da.

Thận: Viêm thận.

Phổi: Viêm phổi kẽ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi người bệnh thấy viêm họng, nhiễm khuẩn, ban da, sốt, ớn lạnh, có thể là do giảm bạch cầu hạt, phải đến thầy thuốc kiểm tra huyết học. Nếu thấy mất bạch cầu hạt, suy tuỷ, phải ngừng điều trị và được chăm sóc, điều trị triệu chứng và có thể phải truyền máu.

Vàng da ứ mật, viêm gan, hoại tử gan rất hiếm gặp, nhưng đã thấy có trường hợp tử vong. Vì vậy, phải ngừng thuốc ngay.

Ban da, mày đay, dị ứng, ngứa, rụng tóc, thường tự khỏi và không cần ngừng thuốc. Nếu cần, có thể dùng thuốc kháng histamin. Nếu nặng, phải ngừng thuốc.

Khi trạng thái tuyến giáp đã trở về bình thường, đặc biệt là khi thấy tăng thể tích bướu giáp, giảm năng giáp hoặc tăng TSH, phải giảm liều benzylthiouracil và dùng thêm levothyroxin.

Liều lượng và cách dùng

Khỏi đầu cho người lớn, dùng liều tấn công, 150 - 200 mg mỗi ngày. Sau 2 - 4 tuần, khi có cải thiện về lâm sàng và xét nghiệm chức năng tuyến giáp trở về bình thường, phải điều chỉnh liều giảm dần trong thời gian 3 - 4 tháng, đến liều duy trì, thường là 100 mg mỗi ngày. Chia liều mỗi ngày ra làm 3 lần, uống vào các bữa ăn. Thời gian dùng thuốc trong vòng 12 - 18 tháng, tối đa là 24 tháng. Việc điều chỉnh để được liều duy trì rất quan trọng. Nếu dùng liều duy trì thấp quá, cường giáp sẽ xuất hiện trở lại hoặc nặng lên; nếu dùng liều duy trì cao quá dễ dẫn đến giảm năng giáp, mà biểu hiện là tăng thể tích bướu giáp, tăng TSH.

Một phác đồ điều trị khác chia ra 2 pha:

Pha 1: Dùng 150 - 200 mg benzylthiouracil mỗi ngày (chia ra 3 lần uống vào các bữa ăn) cho đến khi thấy có giảm năng giáp (thường sau khoảng 6 tuần).

Pha 2: Tiếp tục dùng benzylthiouracil liều như trên, nhưng phối hợp với levothyroxin để giữ cho chức năng tuyến giáp bình thường. Sau đó giảm dần liều benzylthiouracil cho đến tháng thứ 12 và vẫn dùng levothyroxin. Cả 2 thuốc dùng tiếp thêm 6 - 8 tháng nữa rồi ngừng.

Trong cường giáp, nhịp tim thường nhanh, có thể kết hợp dùng thuốc chẹn beta như propranolol đến khi hết nhịp nhanh.

Tương tác thuốc

Với các thuốc cũng liên kết mạnh với protein huyết tương như sulfamid hạ glucose huyết, hydantoin sẽ làm tăng tác dụng kháng giáp của benzylthiouracil.

Với thuốc chống đông dẫn chất coumarin: Benzylthiouracil có thể làm giảm prothrombin huyết, nên làm tăng tác dụng của các thuốc chống đông uống. Do đó, cần điều chỉnh liều thuốc chống đông dựa vào thời gian prothrombin.

Phối hợp với các thuốc cũng có thể gây suy tụy sẽ làm tăng nguy cơ suy tụy, giảm bạch cầu; cần hết sức thận trọng khi phối hợp.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén benzylthiouracil được đẻ trong bao bì kín, bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh ẩm và tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Dùng quá liều benzylthiouracil sẽ gây ra các tai biến như phản tác dụng không mong muốn đã nêu, nhưng mức độ nặng hơn. Nghiêm trọng nhất là suy tụy, mất bạch cầu hạt.

Nếu mới xảy ra dùng thuốc quá liều, phải gây nôn hoặc rửa dạ dày. Nếu người bệnh hôn mê, lèn con co giật hoặc không có phản xạ nôn, chỉ rửa dạ dày sau khi đã đặt nội khí quản có bóng chèn để tránh hít phải các chất chứa trong dạ dày. Cần chăm sóc, điều trị triệu chứng, như dùng thuốc giảm đau, an thần. Nếu cần, có thể phải dùng kháng sinh hoặc corticoid, truyền máu nếu suy tụy và giảm bạch cầu nặng.

BETAMETHASON

Tên chung quốc tế: Betamethasone.

Mã ATC: A07EA04; C05AA05; D07AC01; D07XC01; H02AB01; R01AD06; R03BA04; S01BA06; S01CB04; S02BA07; S03BA03.

Loại thuốc: Glucocorticoid.

Dạng thuốc và hàm lượng (tính theo betamethason base).

Viên nén: 0,5 mg, 0,6 mg. Thuốc tiêm: 4 mg/ml.

Kem: 0,05%, 0,1%.

Thuốc mỡ, gel: 0,05%; 0,1%. Sirô: 0,6 mg/5 ml.

Dung dịch thụt: 5 mg/100 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Betamethason là một corticosteroid tổng hợp, có tác dụng glucocorticoid rất mạnh, kèm theo tác dụng chuyển hóa muối nước không đáng kể. 0,75 mg betamethason có tác dụng chống viêm tương đương với khoảng 5 mg prednisolon. Betamethason có tác dụng chống viêm, chống thấp khớp, chống dị ứng, và liều cao có tác dụng ức chế miễn dịch. Thuốc dùng đường uống, tiêm, tiêm tại chỗ, hít hoặc bôi để trị nhiều bệnh cần chỉ định dùng corticosteroid. Do ít có tác dụng trên chuyển hóa muối nước, nên betamethason rất phù hợp trong những trường hợp bệnh lý mà giữ nước là bất lợi.

Dược động học

Betamethason dễ được hấp thu qua đường tiêu hóa. Thuốc cũng dễ được hấp thu khi dùng tại chỗ. Khi bôi, đặc biệt nếu băng kín hoặc khi da bị rách hoặc khi thụt trực tràng, có thể có một lượng betamethason được hấp thu đủ cho tác dụng toàn thân. Các dạng betamethason tan trong nước được dùng tiêm tĩnh mạch để cho đáp ứng nhanh, các dạng tan trong lipid tiêm bắp sẽ cho tác dụng kéo dài hơn.

Betamethason phân bố nhanh chóng vào tất cả các mô trong cơ thể. Thuốc qua nhau thai và có thể bài xuất vào sữa mẹ với lượng nhỏ. Trong tuần hoàn, betamethason liên kết chủ yếu với globulin, ít với albumin. Tỷ lệ betamethason liên kết với protein huyết khoảng 60%, thấp hơn so với hydrocortisone. Betamethason là một glucocorticoid tác dụng kéo dài với nửa đời khoảng 36 - 54 giờ. Thuốc được chuyển hóa chủ yếu ở gan và thải trừ chủ yếu qua thận với tỷ lệ chuyển hóa dưới 5%. Do betamethason có tốc độ chuyển hóa chậm, tỷ lệ liên kết với protein thấp và nửa đời dài nên hiệu lực mạnh hơn và tác dụng kéo dài hơn so với các corticosteroid tự nhiên.

Chỉ định

Dùng trong nhiều bệnh như thấp khớp, bệnh hệ thống tạo keo, dị ứng, bệnh ngoài da, bệnh nội tiết, bệnh ở mắt, hô hấp, máu, ung thư và nhiều bệnh khác có đáp ứng với liệu pháp corticosteroid.

Các bệnh thấp khớp: Viêm khớp dạng thấp, viêm bao hoạt dịch cấp và bán cấp, viêm móm lồi cầu, viêm bao gân cấp không đặc hiệu, viêm cơ, viêm mô xơ, viêm gân, viêm khớp vảy nến.

Các bệnh hệ thống tạo keo: Luput ban đỏ hệ thống, bệnh xo cứng bì, viêm da cơ.

Các trạng thái dị ứng: Cơ hen, hen phế quản mãn, viêm mũi dị ứng theo mùa hoặc quanh năm, viêm phế quản dị ứng nặng, viêm da dị ứng, phản ứng quá mẫn với thuốc và vết côn trùng đốt (cắn).

Các bệnh da: Thương tổn thâm nhiễm khu trú, phi đại của liken (lichen) phẳng, ban vảy nến, sẹo lồi, luput ban dạng đĩa, ban đỏ da dạng (hội chứng Stevens-Johnson), viêm da tróc vảy, viêm da tiếp xúc.

Các bệnh nội tiết: Suy vỏ thượng thận tiền phát hoặc thứ phát (dùng phối hợp với mineralocorticoid), tăng sản thượng thận bẩm sinh, viêm tuyến giáp không mưng mủ và tăng calci huyết do ung thư.

Các bệnh mắt: Các quá trình viêm và dị ứng ở mắt và phần phụ, thí dụ viêm kết mạc dị ứng, viêm giác mạc, viêm màng mạch nho sau và màng mạc mạc lan tỏa, viêm dây thần kinh thị giác.

Các bệnh hô hấp: Bệnh sarcoid triệu chứng, tràn khí màng phổi,

xơ hóa phổi, phồng suy hô hấp cấp và chảy máu nội nhĩ cầu ở trẻ đẻ non.

Các bệnh máu: Giảm tiểu cầu tự phát hoặc thứ phát ở người lớn, thiếu máu tan máu mắc phái (tự miễn), phản ứng truyền máu.

Các bệnh tiêu hóa: Các bệnh viêm gan mạn tính tự miễn và các bệnh đại tràng, đợt tiến triển của bệnh Crohn và viêm loét đại trực tràng chảy máu.

Các bệnh ung thư: Điều trị tạm thời bệnh bạch cầu và u lympho ở người lớn và bệnh bạch cầu cấp ở trẻ em.

Hội chứng thận hư: Để hạ protein niệu và phù trong hội chứng thận hư không tăng urê huyết tiên phát hoặc do luput ban đỏ.

Chống chỉ định

Như với các corticosteroid khác, chống chỉ định dùng betamethason cho người bệnh bị đái tháo đường, tâm thần, trong nhiễm khuẩn và nhiễm virus, trong nhiễm nấm toàn thân và ở người bệnh quá mẫn với betamethason hoặc với các corticosteroid khác hoặc với bất kỳ thành phần nào trong chế phẩm.

Thận trọng

Phải dùng liều corticosteroid nói chung và betamethason nói riêng thấp nhất có thể được để kiểm soát bệnh đang điều trị; khi giảm liều, phải giảm dần từng bước để tránh nguy cơ xuất hiện suy thượng thận cấp.

Khi dùng corticosteroid toàn thân phải rất thận trọng trong trường hợp suy tim sung huyết, nhồi máu cơ tim mới mắc, tăng huyết áp, đái tháo đường, động kinh, glôcôm, thiểu năng tuyến giáp, suy gan, loãng xương, loét dạ dày và hành tá tràng, loạn tâm thần và suy thận. Ở trẻ em và người cao tuổi, betamethason có thể làm tăng nguy cơ đối với một số tác dụng không mong muốn, ngoài ra còn gây chậm lợn trẻ em.

Do có tác dụng ức chế miễn dịch, việc sử dụng corticosteroid nói chung và betamethason nói riêng ở liều cao hơn liều cần thiết cho liệu pháp thay thế sinh lý thường làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn, nhiễm nấm thứ phát. Do vậy, trong trường hợp nhiễm khuẩn cấp khi chưa được kiểm soát bằng kháng sinh thích hợp thì không chỉ định dùng betamethason. Betamethason có thể che lấp triệu chứng nhiễm khuẩn gây khó khăn cho chẩn đoán và điều trị. Người bệnh bị lao tiến triển hoặc nghi lao tiềm ẩn không được dùng corticosteroid nói chung và betamethason nói riêng trừ trường hợp dùng để hỗ trợ cho điều trị với thuốc chống lao. Khi dùng liệu pháp corticosteroid kéo dài ở người bị bệnh lao tiềm ẩn, cần phải theo dõi chặt chẽ và phải dùng kèm thuốc dự phòng chống lao. Đáp ứng miễn dịch giảm khi dùng corticosteroid đường toàn thân nên làm tăng nguy cơ bị thủy đậu, và có thể cả nhiễm *Herpes zoster* nặng nên người bệnh phải tránh tiếp xúc với các bệnh này. Trong trường hợp người bệnh không có đáp ứng miễn dịch mà tiếp xúc với thủy đậu hoặc sởi cần được gây miễn dịch thụ động. Không được dùng các vắc xin sống cho người bệnh đang dùng liệu pháp corticosteroid liều cao đường toàn thân ít nhất cả trong 3 tháng sau; Tuy nhiên, có thể dùng các vắc xin chết hoặc giải độc tố, mặc dù đáp ứng có thể giảm.

Đối với mắt: Dùng corticosteroid kéo dài có thể gây đục thể thủy tinh (đặc biệt ở trẻ em), glôcôm với khả năng tồn thương dây thần kinh thị giác. Trong quá trình dùng liệu pháp corticosteroid kéo dài, phải theo dõi người bệnh đều đặn và cần phải giảm lượng natri và bổ sung thêm calci, kali vào cơ thể.

Tiêm tĩnh mạch nhanh liều lớn corticosteroid đôi khi có thể gây trụy tim mạch, vì vậy phải tiêm chậm hoặc tiêm truyền.

Tiêm tại chỗ vào các mô mềm hoặc trong khớp cần đảm bảo vô trùng tuyệt đối.

Cần hết sức cẩn thận khi dùng thuốc bôi tại chỗ trên diện tích rộng, hoặc vùng da bị tổn thương hoặc dùng kéo dài hoặc bôi kèm băng chàm cho trẻ em, do thuốc có thể hấp thu gây nên ức chế chức năng trực tuyến yên - dưới đồi - thượng thận dẫn đến các tác dụng không mong muốn toàn thân.

Đối với dạng uống của betamethason có chứa natri benzoat không được dùng cho trẻ sơ sinh vì có thể gây nên một số tác dụng không mong muốn trên tim mạch, hô hấp và thần kinh của trẻ do có hiện

tượng cạnh tranh tại vị trí gắn trên protein của natri benzoat với bilirubin.

Thời kỳ mang thai

Sử dụng corticosteroid khi mang thai hoặc ở người có khả năng mang thai phải cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ của thuốc đối với người mẹ và phôi thai nhi.

Đã ghi nhận có sự giảm cân ở trẻ sơ sinh khi người mẹ đã điều trị bằng corticosteroid kéo dài. Vì khả năng ức chế vỏ thượng thận ở trẻ mới đẻ do mẹ đã dùng corticosteroid kéo dài, nên khi kê đơn corticosteroid phải cân nhắc giữa nhu cầu của người mẹ và nguy cơ cho thai nhi. Sử dụng ngắn hạn betamethason trước khi sinh, để dự phòng hội chứng suy hô hấp cấp, chảy máu nội nhãn cầu cho trẻ sơ sinh non yếu. Trẻ sơ sinh mà mẹ đã dùng những liều corticosteroid đáng kể trong thời kỳ mang thai phải được theo dõi cẩn thận về các dấu hiệu giảm chức năng tuyến thượng thận.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc bài xuất vào sữa mẹ và có thể có hại cho trẻ nhỏ vì thuốc có thể ức chế sự phát triển và gây các tác dụng không mong muốn khác, ví dụ giảm chức năng tuyến thượng thận. Lợi ích cho người mẹ phải được cân nhắc với khả năng nguy hại cho trẻ nhỏ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn của betamethason liên quan cá đến liều lượng và thời gian điều trị. Giống như với các corticosteroid khác, các tác dụng không mong muốn bao gồm: các rối loạn về nước và điện giải, cơ xương, tiêu hóa, da, thần kinh, nội tiết, mắt, chuyền hóa và tâm thần.

Thường gặp, ADR > 1/100

Chuyển hóa: Mất kali, giữ natri, giữ nước.

Nội tiết: Kinh nguyệt thất thường, phát triển hội chứng dạng Cushing, ức chế sự tăng trưởng của thai trong tử cung và của trẻ nhỏ, giảm dung nạp glucose, bộc lộ đái tháo đường tiềm ẩn, tăng nhu cầu insulin hoặc thuốc hạ glucose huyết ở người đái tháo đường.

Cơ xương: Yếu cơ, mất khối lượng cơ, loãng xương, teo da và dưới da, áp xe vô khuẩn.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tâm thần: Sảng khoái, thay đổi tâm trạng, trầm cảm nặng, mất ngủ.

Mắt: Glôcôm, đục thể thủy tinh.

Tiêu hóa: Loét dạ dày và có thể sau đó bị thủng và chảy máu, viêm tụy, trướng bụng, viêm loét thực quản.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Da: Viêm da dị ứng, mày đay, phù mạch.

Thần kinh: Tăng áp lực nội sọ lành tính.

Khác: Các phản ứng dạng phản vệ hoặc quá mẫn và giảm huyết áp hoặc tương tự sốc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Đa số các tác dụng không mong muốn thường có thể phục hồi hoặc giảm thiểu bằng cách giảm liều; cách này thường ua dùng hơn là ngừng thuốc. Dùng corticosteroid dạng uống kèm với thức ăn hạn chế được chứng khó tiêu hoặc kích ứng đường tiêu hóa có thể xảy ra. Người bệnh điều trị kéo dài với corticosteroid ở liều điều trị có thể phải hạn chế dùng natri và bổ sung kali trong quá trình điều trị. Vì corticosteroid làm tăng dị hóa protein, nên cần thiết phải tăng khẩu phần protein trong quá trình điều trị kéo dài. Dùng calci và vitamin D có thể giảm nguy cơ loãng xương do corticosteroid gây nên trong quá trình điều trị kéo dài. Những người có tiền sử hoặc có yếu tố nguy cơ loét dạ dày phải được điều trị dự phòng bằng thuốc chống loét (thuốc kháng acid, hoặc đối kháng thụ thể H₂, hoặc ức

chế bơm proton). Người bệnh đang dùng corticoid mà bị thiếu máu thì cần nghỉ đến nguyên nhân có thể do chảy máu dạ dày.

Liều lượng và cách dùng

Betamethason được dùng dưới dạng alcol tự do hoặc dưới dạng ester hóa. Betamethason hoặc betamethason phosphat được dùng cho đường uống; liều dùng thông thường là 0,5 - 5 mg/ngày (tính theo betamethason base).

Để dùng ngoài đường tiêu hóa, ester natri phosphat có thể tiêm tĩnh mạch, tiêm truyền tĩnh mạch hoặc tiêm bắp với liều thông thường từ 4 - 20 mg betamethason. Thuốc cũng có thể dùng tiêm tại chỗ vào các mô mềm với liều tương đương 4 - 8 mg betamethason.

Liều betamethason gợi ý cho trẻ em, dưới dạng tiêm tĩnh mạch chậm là:

Trẻ nhỏ tới 1 tuổi: 1 mg. Trẻ từ 1 đến 5 tuổi: 2 mg. Trẻ từ 6 đến 12 tuổi: 4 mg.

Liều có thể nhắc lại 3 hoặc 4 lần trong 24 giờ, nếu cần thiết, tùy theo tình trạng bệnh đang điều trị và đáp ứng lâm sàng.

Đôi khi cũng dùng phối hợp dạng ester natri phosphat với ester acetat hoặc dipropionat là dạng có tác dụng chậm và kéo dài hơn. Betamethason natri phosphat cũng được dùng để bôi, trong điều trị các bệnh dị ứng và viêm ở mắt, tai hoặc mũi, dưới dạng giọt hoặc thuốc mỡ 0,1%. Dùng để bôi trong điều trị nhiều bệnh da khác nhau, các ester benzoat, dipropionat và valerat betamethason được dùng rộng rãi. Nồng độ betamethason base thường dùng là 0,05% hoặc 0,1%.

Betamethason valerat cũng đã được dùng đường hít để phòng hen với liều khởi đầu là 200 microgam, 4 lần mỗi ngày.

Tương tác thuốc

Paracetamol: Corticosteroid cảm ứng các enzym gan, có thể làm tăng tạo thành một chất chuyển hóa của paracetamol độc đối với gan. Do vậy, khi corticosteroid được dùng cùng với paracetamol liều cao hoặc kéo dài sẽ tăng nguy cơ nhiễm độc gan.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng: Những thuốc này không làm bớt và có thể làm tăng các rối loạn tâm thần do corticosteroid gây ra; không được dùng những thuốc chống trầm cảm này để điều trị những tác dụng không mong muốn nói trên.

Các thuốc chống đái tháo đường uống hoặc insulin: Betamethason có thể làm tăng nồng độ glucose huyết, nên cần thiết phải điều chỉnh liều của một hoặc cả hai thuốc khi dùng đồng thời; có thể cũng cần phải điều chỉnh lại liều của thuốc hạ đường huyết sau khi ngừng liệu pháp glucocorticoid.

Glycosid digitalis: Dùng đồng thời với betamethason có thể làm tăng khả năng loạn nhịp tim hoặc độc tính của digitalis kèm với kali huyết.

Phenobarbiton, phenytoin, rifampicin hoặc ephedrin có thể làm tăng chuyển hóa của corticosteroid và làm giảm tác dụng điều trị của chúng.

Người bệnh dùng cả corticosteroid và estrogen phải được theo dõi về tác dụng quá mức của corticosteroid vì estrogen có thể làm thay đổi chuyển hóa và mức liên kết protein của glucocorticoid, dẫn đến giảm độ thanh thải, tăng nửa đời thải trừ, tăng tác dụng điều trị và độc tính của glucocorticoid.

Dùng đồng thời corticosteroid với các thuốc chống đông loại coumarin có thể làm tăng hoặc giảm tác dụng chống đông, nên có thể cần thiết phải điều chỉnh liều.

Tác dụng phối hợp của thuốc chống viêm không steroid hoặc rượu với glucocorticoid có thể dẫn đến tăng xuất hiện hoặc tăng mức độ trầm trọng của loét đường tiêu hóa. Corticosteroid có thể làm tăng nồng độ salicylat trong máu. Phải thận trọng khi dùng phối

hợp aspirin với corticosteroid trong trường hợp giảm prothrombin huyết.

Khi dùng betamethason có thể làm tăng nồng độ hoặc tác dụng của các thuốc ức chế cholinesterase, amphotericin B, cyclosporin, lợi niệu quai, natalizumab, lợi niệu nhóm thiazid. Ngược lại, một số thuốc khi dùng cùng sẽ làm tăng nồng độ hoặc tác dụng của betamethason như: các thuốc chống nấm thuộc dẫn xuất azol, các thuốc chẹn kênh calci, kháng sinh nhóm quinolon, macrolid, trastuzumab.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ từ 2 - 30 °C trong bao bì kín. Tránh ánh sáng, lửa và không để đông lạnh.

Quá liều và xử trí

Một liều đơn corticosteroid quá liều có lẽ không gây các triệu chứng cấp. Tác dụng do tăng corticosteroid không xuất hiện sớm trừ khi dùng liều cao liên tiếp.

Triệu chứng: Các tác dụng toàn thân do quá liều corticosteroid thường bao gồm: Tác dụng giữ natri và nước, tăng cholesterol, ăn, huy động calci và phospho kèm theo loãng xương, mất nitơ, tăng glucose huyết, giảm tái tạo mô, tăng nguy cơ nhiễm khuẩn, nhiễm nấm thứ phát, suy thượng thận, tăng hoạt động vô thượng thận, rối loạn tâm thần và thần kinh, yếu cơ.

Điều trị: Trong trường hợp quá liều cấp, cần theo dõi điện giải đồ huyết thanh và nước tiểu. Đặc biệt chú ý đến cân bằng natri và kali. Trong trường hợp nhiễm độc mạn, ngừng thuốc từ từ. Điều trị mất cân bằng điện giải nếu cần.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Agi-Beta; Antoxcin; Benthasone; Beprogel; Besion; Betametlife; Betene; Celestone; Cetasone; Dexlaxyl; Emtaxol; HoeBeprosone; Mekocetin; Metacort; Metasin; Metasone; NIC-Dextalcin; Pajion; Sinil Betamethasone Tab; Tembevat; Valizyg Eczema; VTSones; Wimaty.

BETAXOLOL

Tên chung quốc tế: Betaxolol.

Mã ATC: C07AB05, S01ED02.

Loại thuốc: Thuốc chẹn giao cảm beta. Thuốc hạ huyết áp. Thuốc chẹn beta₁-adrenergic chọn lọc.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng uống: Viên nén bao phim 10 mg và 20 mg betaxolol hydrochlorid.

Dạng nhỏ mắt: Dung dịch 0,5% betaxolol hydrochlorid (5 ml, 10 ml, 15 ml), kèm benzalkonium clorid và dinatri edetat; hỗn dịch 0,25% betaxolol hydrochlorid (5 ml, 10 ml, 15 ml) kèm benzalkonium.

Dược lý và cơ chế tác dụng:

Betaxolol là một thuốc chẹn beta₁-adrenergic chọn lọc mạnh nhất hiện có. Trên cơ sở 1 phân tử, betaxolol có hoạt tính tương đương với propranolol, mạnh hơn metoprolol 2 - 8 lần và hơn atenolol 9 lần. Thuốc không có hoạt tính thực chất giống thần kinh giao cảm,

không có tác dụng ổn định màng (gây tê). Vói liều thấp, betaxolol úc chế cạnh tranh trên các thụ thể beta₁-adrenergic ở tim, ít tác dụng trên thụ thể beta₂-adrenergic ở cơ trơn mạch máu và phế quản. Khi dùng ở liều cao, tính chọn lọc của betaxolol giảm, thuốc úc chế cạnh tranh cả thụ thể beta₁ và beta₂ adrenergic. Betaxolol có tác dụng trong điều trị đau thắt ngực vì thuốc làm giảm tàn số tim, huyết áp, lực co bóp cơ tim và làm giảm công của tim nên làm giãn cơ tim tiêu thụ oxy, làm tăng lưu lượng máu động mạch vành và cải thiện tưới máu cơ tim. Cơ chế chống tăng huyết áp của betaxolol là do hiệu suất tim giảm (tác dụng co sợi cơ tim và điều nhịp giảm), hoạt tính adrenergic giảm và úc chế giải phóng renin.

Betaxolol không ảnh hưởng tới chuyển hóa glucose hoặc tốc độ phục hồi nồng độ glucose máu sau khi hạ glucose máu. Nồng độ cholesterol toàn phần và triglycerid trong huyết thanh của một số người bệnh có thể tăng nhẹ sau khi uống betaxolol, thuốc không làm giảm nồng độ lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) trong huyết thanh.

Tác dụng trên mắt: Betaxolol chủ yếu được dùng để điều trị glôcôm tại chỗ.

Betaxolol làm hạ nhãn áp trên người mắc hoặc không mắc glôcôm, thuốc không ảnh hưởng tới kích thước đồng tử và điều tiết của mắt. Sau khi nhỏ betaxolol, nhãn áp trung bình giảm khoảng 20 - 35% so với ban đầu. Cơ chế tác dụng của thuốc chưa rõ ràng, thuốc làm giảm tạo thành thùy dịch có thể do úc chế nồng độ AMP vòng (adenosin monophosphat vòng) tăng trong thể cơ mi do catecholamin nội sinh kích thích và tiếp theo là giảm tạo thành thùy dịch.

Dược động học

Betaxolol được hấp thu hoàn toàn qua đường tiêu hóa và chỉ qua chuyển hóa bước đầu tối thiểu, nên sinh khả dụng đường uống khoảng 90%. Ở người lớn khỏe mạnh, nồng độ tối đa trong máu (46 nanogram/ml) đạt được sau 3 - 4 giờ uống một liều 20 mg. Tác dụng úc chế beta giao cảm và hạ huyết áp xuất hiện sau khi uống thuốc 3 - 6 giờ và kéo dài trên 24 giờ. Thuốc có tác dụng hạ nhãn áp sau khi nhỏ mắt dung dịch 0,5% hoặc hồn dịch 0,25% 30 phút đến 1 giờ, đạt tối đa trong vòng 2 giờ và duy trì được khoảng 12 giờ hoặc lâu hơn.

Thuốc gắn với protein huyết tương khoảng 45 - 60%, chủ yếu là với albumin. Thuốc qua được nhau thai và bài tiết vào sữa mẹ. Nửa đời trong huyết tương của betaxolol trung bình 15 giờ ở người khỏe mạnh, người tăng huyết áp và kéo dài hơn ở người suy gan, thận và người cao tuổi. Thuốc thải trừ 80 - 90% qua nước tiểu (16% dưới dạng chưa chuyển hóa), 1 - 3% qua phân, trong vòng 7 ngày. Betaxolol bị loại bỏ không đáng kể khi thẩm phân máu hay thẩm phân màng bụng.

Chỉ định

Tăng huyết áp (có thể dùng riêng hay phối hợp với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác như nhóm lợi tiểu thiazid).

Dự phòng cơn đau thắt ngực do gắng sức.

Nhỏ mắt để điều trị glôcôm mạn góoc mở và tăng áp lực mắt.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc hoặc các thành phần của thuốc.

Tiền sử co thắt phế quản hoặc hen, các bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nặng.

Bệnh suy nút xoang (bao gồm cả blôc xoang - nhĩ).

Nhịp tim chậm (dưới 45-50 lần/phút), bloc nhĩ thất độ II và độ III, sốc tim, suy tim mêt bù hoặc suy tim chưa kiểm soát được. Sốc tim.

Cơn đau thắt ngực Prinzmetal (dạng đơn thuần và liệu pháp 1 thuốc).

U tê bào ura crôm (chưa điều trị).

Hội chứng Raynaud và bệnh động mạch ngoại vi nặng.

Thận trọng

Người huyết áp thấp, tiền sử có sốc phản vệ.

Người suy tim, blôc tim. Phải ngừng dùng thuốc ngay khi có dấu hiệu suy tim.

Người có nhịp chậm (50 - 55 lần/phút), nghẽn nhĩ thất độ I.

Người bị hạn chế chức năng hô hấp phải thận trọng khi dùng betaxolol để điều trị glôcôm.

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

Thuốc có thể che lấp các dấu hiệu hạ glucose huyết ở người đái tháo đường, nhiễm độc giáp, làm yếu cơ (giống như rocket).

Người cao tuổi.

Suy thận.

Không dùng thuốc nếu mang kính áp tròng.

Ngừng điều trị: Không được ngừng đột ngột, đặc biệt đối với người bị bệnh tim thiếu máu cục bộ. Liều lượng phải giảm dần dần, nghĩa là giảm trong 1 - 2 tuần, đồng thời nếu cần, bắt đầu điều trị thay thế, để tránh cơn đau thắt ngực nặng lên.

Trong gây mê, thuốc chẹn beta làm giảm tim đập nhanh do phản xạ và làm tăng nguy cơ hạ huyết áp. Tiếp tục điều trị bằng thuốc chẹn beta làm giảm nguy cơ loạn nhịp, thiếu máu cục bộ cơ tim và các đợt tăng huyết áp. Cần phải thông báo cho thầy thuốc gây mê biết là người bệnh đang điều trị thuốc chẹn beta.

Nếu ngừng điều trị thuốc chẹn beta được coi là cần thiết, ngừng 48 giờ được coi là đủ để làm xuất hiện lại tính nhạy cảm với catecholamin. Trong một số trường hợp, không thể ngừng được điều trị bằng thuốc chẹn beta: Ở người bị suy mạch vành, nên tiếp tục điều trị cho tới khi can thiệp, do nguy cơ ngừng đột ngột thuốc chẹn beta; trong trường hợp cấp cứu hoặc không thể ngừng thuốc được, người bệnh phải được bảo vệ chống lại tác dụng của thần kinh phế vị bằng một tiều mê dù atropin, có thể lặp lại nếu cần. Gây mê phải dùng các thuốc úc chế cơ trơn ít nhất nếu có thể và phải bù đú lượng máu mất trong phẫu thuật; phải chú ý đến sốc phản vệ.

Thời kỳ mang thai

Cho tới nay, ở người và ở động vật chưa thấy tác dụng gây quái thai được báo cáo. Kết quả các nghiên cứu có kiểm tra cũng không thấy dị dạng khi sinh. Nhưng ở trẻ sơ sinh có mẹ được điều trị, tác dụng chẹn beta kéo dài nhiều ngày sau khi sinh. Tuy tác dụng còn lại này có thể không có hậu quả lâm sàng, nhưng có thể xảy ra suy tim phái nhập viện, tránh truyền dịch vì nguy cơ phù phổi cấp, đã có báo cáo nhịp tim chậm, suy hô hấp, hạ glucose huyết. Do đó cần phải theo dõi cẩn thận trẻ sơ sinh (tần số tim và glucose huyết trong 3 - 5 ngày đầu) ở bệnh viện.

Thuốc nhỏ mắt: Chưa có nghiên cứu ở người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc vào được sữa mẹ, do đó cân nhắc lợi/hại khi dùng thuốc cho người đang nuôi con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, mất ngủ

Tuần hoàn: tim đập chậm, đau ngực, đánh trống ngực

Hô hấp: Khó thở, viêm họng.

Tiêu hóa: Buồn nôn, khó tiêu, ỉa chảy

Khác: Lạnh các đầu chi, kháng thể kháng nhân dương tính (5%) rất ít có biểu hiện lâm sàng.

Ít gặp và hiếm gặp, ADR < 1/100

Da: Các phản ứng dị ứng da và quá mẫn với thuốc.

Khác: Chảy mồ hôi, tiêu tiện khó, sốt, chuột rút, ảo giác.

Tác dụng không mong muốn khi dùng nhỏ mắt:

Các dạng thuốc nhỏ mắt của betaxolol có thể gây ra một số tác dụng không mong muốn tại chỗ, hay gặp là khó chịu và đau ở vùng mắt, ngứa, chảy nước mắt. Các ADR hiếm gặp là: Nhìn mờ, khô mắt, viêm giác mạc dạng châm, sợ ánh sáng, cứng mi, giảm thị lực. Thuốc cũng có thể gây phản ứng dị ứng và phù nề.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

ADR thường gặp và nặng nhất liên quan đến tác dụng chẹn beta-adrenergic. Người có bệnh tim khi dùng betaxolol phải được theo dõi chặt chẽ, vì các tác dụng tim đập chậm, giảm huyết áp, suy tim sung huyết hoặc блок tim có thể sớm xảy ra. Khi cần phải ngừng thuốc, phải giảm liều dần dần trong thời gian ít nhất 7 - 10 ngày. Các ADR như mệt mỏi, lạnh dầu chi, thường xảy ra lúc bắt đầu điều trị, sau đó giảm dần.

Liều lượng và cách dùng

Dạng uống: Điều trị tăng huyết áp và dự phòng cơn đau thắt ngực: Người lớn: 5 - 10 mg/ngày, uống 1 lần trong ngày. Sau 7 - 14 ngày, nếu thấy cần thiết liều có thể tăng lên 20 mg/ngày. Liều tối đa 40 mg/ngày.

Trẻ em: Liều chưa được xác định.

Người cao tuổi: Liều khởi đầu 5 mg/ngày.

Người bệnh suy thận (đang thải phân máu): Khởi đầu 5 mg, một lần/ngày, tăng dần liều, mỗi lần tăng 5 mg cách nhau 2 tuần cho tới liều tối đa 20 mg/ngày, nếu thấy cần thiết. Liều tối đa 20 mg/ngày.

Dạng nhỏ mắt: Điều trị glôcôm góc mở hoặc tăng áp lực mắt:

Liều khuyến cáo dùng 1 - 2 giọt dung dịch betaxolol 0,5% hoặc hỗn dịch betaxolol 0,25% vào mắt bị bệnh, 2 lần/ngày.

Chú ý: Dạng thuốc hỗn dịch phải lắc kỹ trước khi dùng. Cần theo dõi nhãn áp ở các thời điểm khác nhau trong ngày. Đánh giá kết quả sau 1 tháng điều trị.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời betaxolol với một số thuốc ức chế acetylcholinesterase, aminoquinolein, các thuốc gây mê (cyclopropan, halothan, enfluran, isofluran, methoxyfluran), các thuốc hạ huyết áp như thuốc chẹn kênh calci (verapamil, diltiazem), clonidin, diazoxid, reserpine; amiodaron, nitroglycerin, cimetidin, phenytoin, propafenon, propoxyphen, prostacyclin có thể làm tăng tác dụng ức chế tim và hạ huyết áp.

Tác dụng của betaxolol có thể bị giảm khi dùng đồng thời với methylphenidat, các thuốc chống viêm không steroid, thuốc ngủ loại barbiturat, rifamycin, yohimbin.

Betaxolol làm giảm tác dụng của các thuốc chủ vận beta₂-adrenergic, theophyllin khi dùng đồng thời.

Betaxolol làm tăng tác dụng của thuốc chẹn alpha hoặc beta (trực tiếp) amifostin, phenothiazin, glycosid trợ tim, insulin, lidocain, methacholin khi dùng phối hợp.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ từ 15 - 25 °C, trong bao bì kín.

Quá liều và xử trí**Triệu chứng:**

Châm nhịp tim, ức chế dẫn truyền, hạ huyết áp, suy tim, sốc tim. Co giật, hôn mê, ức chế hô hấp, co thắt phế quản (không thường xuyên). Trường hợp nặng có thể tử vong.

Xử trí:

Thái nhanh thuốc ra khỏi cơ thể bằng gây nôn và cho uống than hoạt.

Khi hạ huyết áp nhẹ: Chỉ cần truyền dịch. Nếu huyết áp vẫn tiếp tục hạ dùng glucagon (1 mg) hoặc các thuốc giống giao cảm:

Isoprenalin (25 µg) hoặc dobutamin (2,5 - 10 µg/kg/phút).

Nếu nhịp tim chậm có thể điều trị bằng atropin (1 - 2 mg), các thuốc giống giao cảm hoặc dùng máy tạo nhịp.

Khi có co giật, có thể tiêm tĩnh mạch diazepam hoặc lorazepam.

Chú ý: Khi quá liều thuốc nhỏ mắt, nên rửa mắt với nước ấm.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Betoptic S; Iobet.

BEXAROTEN

Tên chung quốc tế: Bexarotene.

Mã ATC: L01XX25.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 75 mg.

Gel dùng bôi ngoài: 1%, tuýp 60 g.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Bexaroten là một thuốc chống ung thư tổng hợp tương tự retinoid. Thuốc gắn chọn lọc vào các thụ thể phụ (RXR α , RXR β và RXR γ) của thụ thể retinoid X và hoạt hóa các thụ thể này. Khi được hoạt hóa, các thụ thể này hoạt động như các yếu tố phiên mã để điều hòa biểu hiện các gen kiểm soát tăng sinh và biệt hóa tế bào. Bexaroten ức chế *in vitro* phát triển một số dòng tế bào sinh u có nguồn gốc từ tế bào tạo máu và tế bào lát. Thuốc có tác dụng làm tiêu *u in vivo* trong một số mô hình thí nghiệm trên động vật. Thuốc ít ức chế tùy xương hoặc ức chế miễn dịch. Cơ chế tác dụng chính xác của thuốc trong điều trị *u lymphô* tế bào T ở da (CTCL) còn chưa được biết.

Dược động học

Khi bôi ngoài da, thuốc ít hấp thu. Dùng đường uống, bexaroten đạt nồng độ tối đa trong huyết tương sau 2 giờ với liều thấp hoặc trung bình. Với khoảng liều dùng 75 mg đến 300 mg, AUC và C_{max} của bexaroten trong huyết tương khi uống thuốc sau bữa ăn có chứa chất béo cao hơn tương ứng là 35% và 48% so với khi uống thuốc cùng dung dịch glucose. Thuốc liên kết nhiều với protein huyết tương (hơn 99%).

Bexaroten chuyển hóa nhiều ở gan thông qua quá trình oxy hóa nhờ tác dụng của CYP 3A4 thành các chất chuyển hóa có hoạt tính là 6-hydroxybexaroten, 7-hydroxybexaroten, 6-oxo-bexaroten, và 7-oxo-bexaroten, sau đó được thải trừ chủ yếu qua mật. Nửa đời thải trừ pha cuối của thuốc khoảng 7 giờ.

Chỉ định

Bexaroten dùng đường uống được chỉ định điều trị các triệu chứng trên da ở bệnh nhân bị *u lymphô* tế bào T ở da đã kháng lại ít nhất một trị liệu toàn thân trước đó.

Bexaroten gel bôi ngoài da được chỉ định điều trị các tổn thương da ở bệnh nhân bị *u lymphô* tế bào T ở da (giai đoạn IA và IB) đã kháng hoặc vẫn bị bệnh dai dẳng sau khi đã điều trị bằng các trị liệu khác hoặc không dung nạp được với các trị liệu khác.

Chống chỉ định

Quá mẫn với bexaroten.

Phụ nữ có hoài thai có thai, do nguy cơ gây quái thai.

Phụ nữ cho con bú.

Bệnh nhân có tiền sử viêm tụy cấp.

Thận trọng

Thận trọng khi sử dụng bexaroten cho bệnh nhân được biết quá mẫn với retinoid.

Cần tránh bổ sung vitamin A (liều cao hơn 15 000 đơn vị/ngày) cho bệnh nhân đang dùng bexaroten do nguy cơ tăng độc tính.

Thận trọng khi sử dụng bexaroten cho bệnh nhân đãi tháo đường đang điều trị bằng insulin hoặc các thuốc kích thích bài tiết insulin như sulfonylurea hoặc các thuốc làm tăng nhạy cảm insulin như thiazolidindion vì bexaroten làm tăng tác dụng của các thuốc đó, dẫn tới hạ đường huyết quá mức.

Bệnh nhân cần hạn chế tiếp xúc với ánh nắng trực tiếp hoặc các đèn chiếu tia tử ngoại trong quá trình sử dụng bexaroten do thuốc làm tăng nhạy cảm ánh sáng, gây các biểu hiện có hại trên da.

Thuốc làm tăng lipid máu, đặc biệt là triglycerid, hay xảy ra nhất trong 2 đến 4 tuần đầu tiên điều trị, vì vậy cần kiểm tra lipid máu bệnh nhân hàng tuần trong khoảng thời gian này, sau đó định kỳ kiểm tra. Bệnh nhân cần được điều trị (nếu cần) để có nồng độ triglycerid máu bình thường trước khi bắt đầu điều trị bằng bexaroten. Cần theo dõi và dùng thuốc điều trị để duy trì nồng độ triglycerid máu dưới 400 mg/dl trong quá trình sử dụng bexaroten để tránh hậu quả nghiêm trọng.

Viêm tụy cấp đã được báo cáo ở bệnh nhân CTCL điều trị bằng bexaroten. Vì vậy không sử dụng bexaroten cho bệnh nhân có yếu tố nguy cơ của viêm tụy cấp (đã có tiền sử viêm tụy, tăng lipid máu không được kiểm soát, uống nhiều rượu, đãi tháo đường không được kiểm soát, bệnh ống mật, sử dụng các thuốc được biết là làm tăng triglycerid máu hoặc gây độc tính với tụy).

Tăng men gan đã được báo cáo khi dùng bexaroten. Cần định kỳ theo dõi chức năng gan, ngừng thuốc nếu ASAT, ALAT hoặc bilirubin tăng cao hơn 3 lần giới hạn trên bình thường.

Sử dụng bexaroten cho bệnh nhân suy gan có nguy cơ gây độc tính. Cần theo dõi công thức máu do thuốc đã được báo cáo là làm giảm bạch cầu.

Bexaroten gây thiểu năng tuyến giáp, làm giảm nồng độ hormon tuyến giáp có hồi phục. Cần theo dõi chức năng giáp trạng của người bệnh trong quá trình điều trị.

Đục thủy tinh thể của người bệnh sẵn có từ trước có thể trở nên trầm trọng hơn khi điều trị bằng bexaroten, cần thận trọng theo dõi. Không sử dụng đồng thời bexaroten đường uống và gemfibrozil. Không sử dụng bôi ngoài đồng thời với các chế phẩm có chứa DEET (N,N-diethyl-m-toluamid).

Hiệu quả và độ an toàn của thuốc ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được xác định.

Không có sự khác biệt đáng kể về độ an toàn của thuốc ở người cao tuổi so với người trẻ, tuy nhiên không thể loại trừ khả năng tăng độ nhạy cảm ở đối tượng này.

Thời kỳ mang thai

Chóng chỉ định sử dụng bexaroten. Phụ nữ ở độ tuổi sinh đẻ cần áp dụng đồng thời hai biện pháp tránh thai hữu hiệu khi điều trị bằng bexaroten.

Bệnh nhân nam điều trị bằng bexaroten nếu có quan hệ tình dục cũng phải sử dụng bao cao su để tránh thai.

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)

Dùng đường uống:

Rất thường gặp, ADR > 1/10

Tim mạch: Phù ngoại vi.

Thần kinh trung ương: Đau đầu, rét run.

Da: Ban, viêm da tróc vảy.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng lipid máu, tăng cholesterol máu, thiếu năng tuyến giáp.

Huyết học: Giảm bạch cầu.

Thần kinh cơ và xương: Yếu.

Khác: Nhiễm trùng.

Thường gặp, ADR > 1/100 (giới hạn ở những ADR đe dọa tính mạng).

Tim mạch: Chảy máu, tăng huyết áp, đau thắt ngực, suy tim phai, nhịp tim nhanh, biến cố mạch máu não, bất tỉnh.

Thần kinh trung ương: Sốt, mất ngủ, chảy máu dưới màng cứng, trầm cảm, kích động, mất điều hòa vận động.

Da: Khô da, rụng tóc, loét da, ban sần ở da, ban bong nước, viêm môi.

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm protein huyết, tăng glucose huyết.

Tiêu hóa: Đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn, nôn, chán ăn, viêm đại tràng, viêm dạ dày ruột, viêm lợi, đại tiện máu đen, viêm tụy.

Niệu, sinh dục: Protein niệu, tiểu tiện ra máu, khó tiểu tiện.

Huyết học: Thiếu máu nhược sắc, thiếu máu, tăng bạch cầu ura eosin, tăng tiểu cầu, tăng thời gian đông máu, tăng bạch cầu lympho, giảm tiểu cầu.

Gan: Tăng LDH, suy gan.

Thần kinh cơ và xương: Đau lưng, đau khớp, đau cơ, nhược cơ, bệnh thần kinh.

Mắt: Viêm kết mạc, viêm mi mắt, tổn thương giác mạc, khuyết thị trường, viêm giác mạc.

Tai: Đau tai, viêm tai ngoài.

Thận: Suy chức năng thận.

Hô hấp: Viêm họng, viêm mũi, khó thở, tràn dịch màng phổi, viêm phế quản, ho nhiều, phù phổi, ho ra máu, thiếu oxy thở vào.

Khác: Hội chứng giông cúm, nhiễm khuẩn.

Dùng bôi ngoài da:

Rất thường gặp, ADR > 1/10

Tim mạch: Phù

Hệ thống thần kinh trung ương: Đau đầu, đau.

Da: Ban, ngứa, viêm da tiếp xúc

Khác: Nhiễm khuẩn

Thường gặp, ADR > 1/100

Hệ thống thần kinh trung ương: Yếu.

Da: Viêm da tróc vảy.

Máu: Giảm bạch cầu, bệnh hạch bạch huyết.

Thần kinh cơ và xương: Dị cảm.

Hô hấp: Ho, viêm họng.

Khác: Chảy mồ hôi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi bị tăng triglycerid trong quá trình điều trị bằng bexaroten, cần sử dụng thuốc hạ lipid máu, nếu cần thiết có thể giảm liều dùng bexaroten hoặc ngừng dùng thuốc.

Nếu chỉ số ASAT, ALAT hoặc bilirubin của bệnh nhân bị tăng quá 3 lần giới hạn trên bình thường, cần ngừng dùng bexaroten.

Trường hợp kết quả xét nghiệm cho thấy bệnh nhân có biểu hiện thiếu năng tuyến giáp, cần điều trị bổ sung hormon tuyến giáp.

Liều lượng và cách dùng

Đường uống:

Liều khởi đầu là 300 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể mỗi ngày, uống

một lần, vào bữa ăn.

Trong trường hợp xảy ra độc tính, có thể giảm liều xuống 200 mg/m^2 rồi 100 mg/m^2 mỗi ngày hoặc tạm ngừng thuốc. Sau khi đã kiểm soát được độc tính, có thể thận trọng tăng liều dần dần.

Nếu khỏi u không có đáp ứng sau 8 tuần và bệnh nhân dung nạp tốt với liều 300 mg/m^2 mỗi ngày, có thể thận trọng tăng dần liều lên 400 mg/m^2 mỗi ngày và giám sát chặt chẽ.

Duy trì sử dụng thuốc chừng nào bệnh nhân còn có đáp ứng tốt.

Chưa biết thời gian điều trị tối ưu, nhưng trong nghiên cứu, đã kéo dài tới 97 tuần.

Bảng: Liều khởi đầu của bexaroten tính theo diện tích bề mặt cơ thể

Mức liều khởi đầu ($300 \text{ mg/m}^2/\text{ngày}$)	Số viên nang 75 mg
Diện tích bề mặt cơ thể (m^2)	Tổng liều hàng ngày (mg/ngày)
0,88 - 1,12	300
1,13 - 1,37	375
1,38 - 1,62	450
1,63 - 1,87	525
1,88 - 2,12	600
2,13 - 2,37	675
2,38 - 2,62	750

Bôi ngoài da:

Bôi thuốc một lần cách ngày trong tuần đầu tiên, sau đó tăng dần mỗi tuần thành một lần mỗi ngày, hai lần mỗi ngày, ba lần mỗi ngày và cuối cùng là bốn lần mỗi ngày tùy theo khả năng dung nạp thuốc của bệnh nhân. Sau khi bôi thuốc, chờ cho thuốc khô trước khi mặc quần áo vào. Tránh bôi vào những chỗ da bình thường, không băng kín sau khi bôi thuốc.

Duy trì sử dụng thuốc chừng nào bệnh nhân còn có đáp ứng tốt.

Hiệu chỉnh liều ở người suy thận hoặc suy gan:

Hiện không có khuyến cáo liều đặc biệt cho các đối tượng bệnh nhân này. Dược động học của thuốc bị thay đổi ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận.

Tương tác thuốc

Do bexaroten chuyển hóa chủ yếu nhờ CYP3A4, các thuốc ức chế mạnh isozym này như ketoconazol, itraconazol, erythromycin, gemfibrozil hay nước ép bưởi (grape fruit) có thể dẫn tới làm tăng nồng độ bexaroten trong huyết tương.

Rifampicin, phenytoin, phenobarbital và các thuốc gây cảm ứng enzym gan khác có thể làm giảm nồng độ bexaroten trong huyết tương. Khuyến cáo không phối hợp bexaroten và gemfibrozil do gemfibrozil làm tăng nồng độ bexaroten huyết tương.

Dùng đồng thời, bexaroten làm giảm khoảng 35% nồng độ trong huyết tương của tamoxifen.

Sử dụng đồng thời bexaroten với các thuốc điều trị đái tháo đường như insulin, sulfonylurê hoặc các thuốc chống đái tháo đường khác làm tăng nguy cơ xảy ra hạ đường huyết.

Bexaroten làm giảm nồng độ huyết tương và giảm hiệu quả của các thuốc hormon tránh thai dùng đường toàn thân.

Không sử dụng đồng thời bexaroten bôi ngoài da và các thuốc xua côn trùng có chứa diethyltoluamid do nguy cơ tăng độc tính của diethyltoluamid.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ $20 - 25^\circ\text{C}$, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Có rất ít dữ liệu về sử dụng quá liều bexaroten. Trong

một số nghiên cứu ngắn ngày, bexaroten đã được dùng liều cao tới $1000 \text{ mg/m}^2/\text{ngày}$ cho người bệnh bị ung thư giai đoạn muộn mà không có tác dụng độc cấp tính. Liều đơn 1500 mg/kg và 720 mg/kg đã cho theo thứ tự cho chuột cống và chó, nhưng cũng không có biểu hiện nhiễm độc đáng kể. Các liều này, theo thứ tự, xấp xỉ gấp 30 và 50 lần liều khuyến cáo dùng ở người trên cơ sở mg/m^2 .

Các ADR như: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, viêm tụy, đau đầu, yếu cơ, thiểu năng tuyến giáp, tăng enzym gan và ban da thường xảy ra. Suy gan đã được báo cáo.

Xử trí: Nếu xảy ra quá liều, sử dụng than hoạt cho người bệnh dùng bexaroten đường uống. Với bệnh nhân dùng thuốc bôi ngoài da, cởi bỏ quần áo bị dính thuốc, rửa vùng da bị tác động thật kỹ với nước và xà phòng. Điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng tùy theo biểu hiện lâm sàng. Theo dõi công thức bạch cầu, enzym gan, nồng độ lipid huyết thanh và chức năng tuyến giáp ở những bệnh nhân có triệu chứng.

Do thuốc hấp thu rất ít khi bôi ngoài da, khả năng quá liều xảy ra khi dùng thuốc theo đường này hầu như không có.

BEZAFIBRAT

Tên chung quốc tế: Bezafibrate.

Mã ATC: C10AB02.

Loại thuốc: Thuốc chống rối loạn lipid huyết (nhóm fibrat).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén hoặc viên bao đường: 200 mg , 400 mg .

Dược lý và cơ chế tác dụng

Bezafibrat là dẫn chất của acid fibric có tác dụng chống rối loạn lipid huyết. Bezafibrat ức chế sinh tổng hợp cholesterol ở gan, ức chế tổng hợp acid mêt, tăng cường đào thải cholesterol ra dịch mật, tác dụng chính là làm giảm lipoprotein tỷ trọng rất thấp và lipoprotein tỷ trọng thấp (VLDL và LDL) và làm tăng lipoprotein tỷ trọng cao (HDL), do đó thuốc cải thiện một cách đáng kể phân bố cholesterol trong huyết tương.

Bezafibrat làm hạ cholesterol huyết và triglycerid huyết, nên được dùng để điều trị tăng lipid huyết typ IIa, IIb, III, IV và V kèm theo chế độ ăn rất hạn chế mỡ.

Tác dụng có được do bezafibrat là chất đồng vận của PPAR alpha, là receptor đóng vai trò quan trọng trong chuyển hóa lipid.

Dược động học

Bezafibrat được hấp thu ở đường tiêu hóa khi uống trong bữa ăn, nhưng sẽ kém hấp thu khi đói và bị giảm đi rất nhiều nếu uống sau khi nhịn đói qua đêm.

Bezafibrat dễ bị thủy phân thành chất chuyển hóa có hoạt tính. Thuốc liên kết nhiều với albumin huyết tương, do đó đẩy các thuốc kháng vitamin K ra khỏi vị trí gắn với protein huyết tương của chúng.

Nồng độ đỉnh huyết tương đạt được trong vòng 2 đến 4 giờ sau khi uống thuốc. Trên 95% thuốc gắn với protein huyết tương, gần như duy nhất với albumin.

Thể tích phân bố: $0,2 \text{ lít/kg}$.

Nửa đời thải trừ: 2,1 giờ.

Thuốc được phân bố rộng và tập trung ở gan, thận và ruột.

60% đến 90% liều uống thải trừ vào nước tiểu, 50% thải trừ nguyên dạng, 20% liên hợp với acid glucuronic, phần còn lại là dưới dạng các chất chuyển hóa khác. Khoảng 3% thải trừ qua phân. Thuốc không bị tăng thải trừ khi dùng thuốc lợi niệu và không bị loại ra khi thải phân máu.

Chỉ định

Tăng lipoprotein - huyết typ IIa, IIb, III, IV và V ở người không đáp ứng tốt với chế độ ăn và các biện pháp thay thế khác.

Chống chỉ định

Suy chức năng gan nặng, giảm albumin huyết, xơ gan mật tiên phát. Suy thận nặng, hội chứng thận hư.

Thận trọng

Phải thận trọng khi dùng bezafibrat ở người bệnh suy thận. Khi có nồng độ creatinin huyết thanh tăng dần hoặc khi không theo đúng liều hướng dẫn, có thể dẫn đến phân giải cơ vân.

Nếu dùng cùng với cholestyramin thì phải dùng cách 3 giờ giữa liều cholestyramin và liều bezafibrat.

Người bệnh đang dùng thuốc chống đông máu, nếu cần dùng bezafibrat, phải giảm bớt khoảng 1/3 liều thuốc chống đông máu. Không dùng phối hợp bezafibrat với các thuốc có tác dụng độc cho gan như thuốc ức chế MAO, perhexilin.

Thời kỳ mang thai

Kinh nghiệm lâm sàng về điều trị cho người mang thai còn rất hạn chế. Cho tới nay chưa có số liệu nào chứng tỏ nguy cơ gây quái thai. Tuy vậy, thuốc không được khuyến cáo dùng cho người mang thai vì thiếu chứng cứ an toàn.

Thời kỳ cho con bú

Không có số liệu về việc bezafibrat bài tiết qua sữa. Không khuyến cáo dùng thuốc này trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn của bezafibrat tương tự như của các fibrat, thường nhẹ hoặc không xuất hiện trong quá trình điều trị ngắn. Các tác dụng không mong muốn trên hệ tiêu hóa là chủ yếu.

Thường gặp, ADR >1/100

Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa, khó tiêu, buồn nôn và ợ chán nhẹ.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

TKTW: Đau đầu, chóng mặt.

Gan: Tăng transaminase, tắc mật.

Da: Mày đay.

Hệ cơ, xương: Đau nhức cơ.

Tăng creatinin huyết nhẹ không liên quan đến chức năng thận.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Huyết: Giảm hemoglobin, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu.

Chức năng sinh dục: Mất ham muốn tình dục và bất lực.

Hội chứng Stevens-Johnson.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trong trường hợp đau nhức cơ không rõ nguyên nhân thì phải ngừng điều trị với bezafibrat và tiến hành định lượng creatinkinase (CK) để xem xét.

Liều lượng và cách dùng

Dùng bezafibrat theo đường uống và nhất thiết phải phối hợp với chế độ ăn hạn chế mỡ và phải uống thuốc trong bữa ăn hoặc ngay sau bữa ăn.

Liều thông thường người lớn:

Ngày uống 3 lần, mỗi lần 200 mg, vào bữa ăn hoặc ngay sau bữa ăn. Có thể uống 400 mg một lần mỗi ngày vào bữa ăn chính hoặc ngay sau bữa ăn chính (liều 400 mg/lần không thích hợp cho người suy thận).

Điều trị bằng bezafibrat phải kết hợp với kiểm tra cholesterol và triglycerid. Nếu kết quả điều trị không đạt được trong 3 - 4 tháng thì phải lựa chọn cách điều trị khác.

Điều chỉnh liều theo chức năng thận (creatinin huyết thanh):

Creatinin huyết thanh (micromol/lít)	Liều
Đến 135	200 mg/lần, ngày 3 lần.
136 - 225	200 mg/lần, ngày 2 lần.
226 - 530	200 mg/lần, ngày 1 lần.
> 530	200 mg, 3 ngày 1 lần.

Nếu uống bezafibrat cùng với cholestyramin thì phải dùng cách 3 giờ giữa liều cholestyramin và liều bezafibrat.

Tương tác thuốc

Bezafibrat liên kết mạnh với protein huyết thanh nên đẩy các thuốc khác ra khỏi protein, đồng thời làm thay đổi hoạt tính của P₄₅₀, đặc biệt là CYP3A4. Các thuốc fibrat dùng kết hợp với các thuốc ức chế HMG CoA reductase (ví dụ: pravastatin, fluvastatin) sẽ làm tăng nhiều nguy cơ tổn thương cơ và viêm tụy cấp.

Bezafibrat kết hợp với cyclosporin làm tăng nguy cơ tổn thương cơ.

Bezafibrat làm tăng tác dụng của thuốc chống đông máu dạng uống, do đó tăng nguy cơ xuất huyết.

Bezafibrat làm tăng tác dụng của tolbutamid, phenytoin và các thuốc lợi tiểu sulfonylurea.

Bezafibrat tương tác với các thuốc gắn vào acid mật như cholestyramin, colestipol, và làm giảm hấp thu bezafibrat.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản tránh ẩm.

Quá liều và xử trí

Quá liều bezafibrat có thể gây suy thận nặng hồi phục được.

Điều trị quá liều các thuốc chống rối loạn lipid huyết thường là điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

Không có thuốc giải độc.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Lapoce; Regadrin B; Zafular.

BIOTIN

Tên chung quốc tế: Biotin.

Mã ATC: A11HA05.

Loại thuốc: Vitamin nhóm B.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang 1 000 microgam (1 mg).

Viên nén: 30 microgam (0,03 mg); 250 microgam (0,25 mg); 300 microgam (0,3 mg); 600 microgam (0,6 mg).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Biotin là một vitamin hòa tan trong nước thuộc nhóm vitamin B. Biotin cần thiết cho sự hoạt động của các enzym chuyên vận các đơn vị carboxyl và gắn carbon dioxyd và cần cho nhiều chức năng chuyển hóa, bao gồm tạo glucose, tạo lipid, sinh tổng hợp acid béo, chuyển hóa propionat và dị hóa acid amin có mạch nhánh. Cho đến nay đã biết có 9 enzym phụ thuộc biotin. Enzym biotinidase tạo ra biotin trong cơ thể và cần thiết cho sự giải phóng biotin ra khỏi sự kết hợp với protein thức ăn. Sự thiếu hụt biotinidase là một rối loạn chuyển hóa di truyền lặn thể thường nhiễm sắc được

dánh giá bằng hoạt lực biotinidase huyết thanh. Rối loạn đó ở trẻ em thường biểu hiện bởi các triệu chứng: Động kinh, giảm trương lực cơ, mắt điếc hoà, phát ban, rụng tóc, nhiễm toan chuyển hoá và acid hữu cơ niệu.

Chế độ ăn uống cung cấp mỗi ngày 150 - 300 microgam biotin được coi là đủ. Một phần biotin do vi khuẩn chí ở ruột tổng hợp cũng được hấp thu.

Nguồn cung cấp từ thức ăn: Thịt, gan, lòng đỏ trứng, sữa, cá, đậu nành, các loại đậu, men bia có nhiều biotin. Biotin bền vững khi đun nóng, nhưng kém bền trong môi trường kiềm. Thiếu hụt biotin ở người có thể xảy ra ở những tình trạng sau: Thiếu dinh dưỡng protein năng lượng; ăn dài ngày lòng trắng trứng sống (có chứa avidin là một glycoprotein, liên kết mạnh với biotin, do đó ngăn cản sự hấp thu chất này); nuôi dưỡng ngoài đường tiêu hóa mà không bổ sung biotin ở những người bệnh kém hấp thu; ở người có khiếm khuyết bẩm sinh về các enzym phụ thuộc biotin.

Các dấu hiệu và triệu chứng thiếu hụt biotin bao gồm viêm da bong, viêm lưỡi teo, tăng cảm, đau cơ, mệt nhọc, chán ăn, thiếu máu nhẹ, thay đổi điện tâm đồ và rụng tóc. Tuy nhiên, các triệu chứng này đều đáp ứng với biotin liều thấp.

Dược động học

Biotin được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa và gắn chủ yếu với protein huyết tương. Thuốc xuất hiện trong nước tiểu chủ yếu ở dạng biotin nguyên vẹn và một lượng ít hơn ở dạng các chất chuyển hóa bis-norbiotin và biotin sulfoxid.

Chỉ định

Điều trị thiếu hụt biotinidase tiên phát.

Điều trị thiếu hụt pherk hợp vitamin B trong: Suy dinh dưỡng protein - năng lượng, chán ăn, nghiện rượu và viêm đa dây thần kinh do các tình trạng trên, nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch thiếu bổ sung biotin, cắt dạ dày.

Chú ý: Không có bằng chứng là biotin có hiệu lực trong điều trị trứng cá, eczema tiết bã nhờn hoặc rụng tóc (không do thiếu biotin).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với biotin.

Thận trọng

Chưa có thông báo về tác dụng không mong muốn.

Thời kỳ mang thai

Chưa thấy tư liệu nào nêu có vấn đề ở người khi dùng theo nhu cầu bình thường hàng ngày.

Thời kỳ cho con bú

Chưa thấy tư liệu nào nêu có vấn đề ở người khi dùng theo nhu cầu bình thường hàng ngày.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Chưa có tác dụng không mong muốn nào được thông báo.

Liều lượng và cách dùng

Bổ sung dinh dưỡng (uống): Người lớn 30 - 100 microgam mỗi ngày; trẻ em 30 microgam mỗi ngày.

Nuôi dưỡng kéo dài ngoài đường tiêu hóa: Dùng các chế phẩm vitamin có chứa biotin (mỗi ngày 60 microgam cho người lớn và 20 microgam cho trẻ em).

Tăng tiết bã nhờn của trẻ nhỏ và người có rối loạn di truyền về enzym phụ thuộc biotin: 5 - 10 mg hàng ngày.

Thiếu hụt biotinidase: Trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ và người lớn: 5 - 10 mg một lần mỗi ngày.

Thiếu hụt biotin: 5 - 20 mg một lần mỗi ngày.

Tương tác

Lòng trắng trứng sống với một lượng lớn có thể ngăn cản sự hấp thu của biotin.

Một số hợp chất đối kháng tác dụng của biotin, trong số này có avidin, biotin sulfon, desthiobiotin và một vài acid imidazolidon carboxylic.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ từ 15 - 30 °C trong bao bì kín.

Quá liều và xử trí

Chưa có thông báo về độc tính của biotin trên người mặc dù đã dùng lượng lớn kéo dài tới 6 tháng.

Tên thương mại

Biotin Stada; Trabiotin; Vincotine; Winbostin 5.

BIPERIDEN

Tên chung quốc tế: Biperiden.

Mã ATC: N04AA02.

Loại thuốc: Thuốc điều trị bệnh Parkinson.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén chứa 2 mg biperiden hydrochlorid.

Ống tiêm (1 ml) để tiêm bắp hoặc tĩnh mạch chứa 5 mg biperiden lactat trong dung dịch natri lactat 1,4%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Giống như các chất kháng muscarin thuộc nhóm trihexyphenidyl, biperiden là một thuốc kháng acetylcholin ngoại vi yếu, do đó có tác dụng giảm tiết dịch, chống co thắt và gây giãn đồng tử. Bên cạnh đó, biperiden còn có tác dụng hủy nicotin với hoạt lực gấp 6 lần atropin và gấp 5 lần hoạt lực của trihexyphenidyl khi dùng cùng một lượng trong các thí nghiệm trên động vật. Hội chứng Parkinson là do mất cân bằng giữa hệ kích thích (tác dụng qua acetylcholin) và hệ ức chế (tác dụng qua dopamin) trong đường liêm đen - thể vân của hệ thần kinh trung ương. Cơ chế tác dụng của thuốc kháng acetylcholin trung ương như biperiden có liên quan tới sự đối kháng cạnh tranh của acetylcholin ở các thụ thể gắn acetylcholin trong thể vân, làm phục hồi sự cân bằng. Biperiden có hiệu quả hơn trong điều trị các thể của hội chứng Parkinson nguyên phát và sau viêm não so với điều trị hội chứng Parkinson do xo cứng động mạch.

Biperiden dạng tiêm là thuốc có hiệu quả và đáng tin cậy để điều trị những đợt rối loạn ngoại tháp cấp tính đôi khi xảy ra trong khi điều trị với các thuốc an thần kinh (như các phenothiazin). Chứng đứng ngồi không yên, mất vận động, run loạn vận động, rét run, con quay mắt, vẹo cổ co thắt và tiết nhiều mồ hôi giảm đáng kể hoặc được loại trừ. Thuốc tiêm biperiden có tác dụng nhanh chóng kiểm soát những rối loạn do thuốc kê trên. Sau đó duy trì bằng biperiden uống cùng với thuốc an thần trong loạn thần và các bệnh khác cần một chế độ điều trị liên tục.

Dược động học

Biperiden được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa nhưng sinh khả dụng chỉ đạt khoảng 30% do lượng lớn bị chuyển hóa qua gan lần đầu. Thuốc được phân bố nhiều tại các mô với thể tích phân bố là 24 lít/kg. Thuốc đạt nồng độ tối đa trong huyết thanh sau khi uống 1 - 1,5 giờ. Nửa đời thải trừ là 18,4 - 24,3 giờ. Sau khi tiêm bắp, bắt đầu tác dụng sau 10 - 30 phút. Sau khi tiêm tĩnh mạch, bắt đầu tác dụng sau vài phút; thời gian tác dụng từ 1 - 8 giờ. Biperiden chuyển hóa thông qua phản ứng hydroxyl hóa. Không có tư liệu về độ thanh thải và bài tiết qua thận của biperiden.

Chỉ định

Điều trị bệnh Parkinson nguyên phát, hội chứng Parkinson (sau viêm não, do xơ cứng động mạch).

Kiểm soát những rối loạn ngoại tháp do thuốc, loạn động khởi phát và loạn trương lực cơ cấp tính do thuốc gây nên.

Dùng trong điều trị hỗ trợ các rối loạn co cứng khác không có liên quan như bệnh xơ cứng rải rác, bại não, các trường hợp gây ra do tổn thương tủy sống. Cần có những nghiên cứu thêm về tác dụng của thuốc cho những chỉ định này.

Chống chỉ định

Quá mẫn với biperiden; glôcôm góc đóng; bí tiểu tiện không được điều trị; tắc đường niệu (như tắc cổ bàng quang do phì đại tuyến tiền liệt); tắc đường tiêu hóa (viêm họng môn vị); co thắt tâm vị, tắc liệt ruột, mất trương lực ruột (đặc biệt ở người cao tuổi, người thể trạng suy nhược), đại tràng to (phình giãn đại tràng); viêm ruột kết mạn loét thể nặng; loạn vận động muộn; người bệnh có tình trạng tim mạch không ổn định bị chảy máu cấp.

Thận trọng

Dùng biperiden thận trọng cho người bị phì đại tuyến tiền liệt, cường giáp, nhịp tim nhanh, động kinh, suy gan hoặc thận. Thận trọng khi dùng thuốc cho những người tiếp xúc với nhiệt độ môi trường cao hoặc bị sốt do có nguy cơ tăng thân nhiệt dẫn đến mệt lả vì nhiệt.

Tránh ngừng thuốc đột ngột. Khi cần thay thế bằng thuốc khác phải giảm liều một cách từ từ. Thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc có tác dụng kháng acetylcholin thứ cấp (meperiden, các phenothiazin, thuốc chống trầm cảm ba vòng, quinidin, thuốc kháng histamin).

Thận trọng khi dùng thuốc cho những bệnh nhân tắc một phần đường niệu, đặc biệt chú ý với những bệnh nhân nhiễm hoặc nghi nhiễm khuẩn đường tiêu hóa, tiêu chảy và viêm ruột kết mạn loét thể nhẹ đến vừa.

Đôi khi thuốc có thể gây ngủ gà, hoa mắt, chóng mặt hoặc nhìn mờ, vì vậy phải cảnh báo cho người lái xe và người vận hành máy móc. Như đối với các thuốc khác tác dụng trên hệ thần kinh trung ương, kiêng uống rượu trong khi điều trị với biperiden.

Cần thận trọng khi dùng biperiden cho người cao tuổi và trẻ em vì những đối tượng này dễ mắc các tác dụng phụ của thuốc.

Thời kỳ mang thai

Chưa biết biperiden có gây độc hại cho thai khi dùng cho phụ nữ mang thai hoặc có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản hay không. Do vậy, chỉ dùng biperiden cho phụ nữ mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Không biết biperiden có phân bố trong sữa mẹ hay không. Do đó cần thận trọng khi dùng thuốc cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR của biperiden chủ yếu là do tác dụng kháng cholinergic của thuốc. Biperiden còn có tác dụng làm chậm phản xạ, là nguy cơ cho người lái xe hoặc làm công việc đòi hỏi phản xạ nhanh và đáp ứng mau lẹ. Người có góc mắt hẹp, có nguy cơ cao bị glôcôm khi điều trị với biperiden.

Thường gặp, ADR >1/100

Các tác dụng này có liên quan với mức liều dùng.

Mắt: Khó điều tiết, nhìn mờ.

Khác: Khô miệng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100

Chung: Mệt mỏi, chóng mặt, kích thích giảm tiết mồ hôi.

Tuần hoàn: Nhịp tim nhanh, hạ huyết áp.

Tiêu hóa: Táo bón, rối loạn đường tiêu hóa.

Tâm thần: Tình trạng kích thích, lú lẫn, loạn thần, hoang tưởng, lo lắng, ngủ gà.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Da: Ban da dị ứng.

Thần kinh - cơ xương: Loạn động, mất điều phối, rung giật cơ cục bộ.

Tâm thần: Mất trí nhớ, ảo giác, nói khó.

Niệu - sinh dục: Khó/bí tiểu tiện, đặc biệt ở người phì đại tuyến tiền liệt, tiểu ra máu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu bị rối loạn tiêu hóa sau khi uống biperiden, có thể tránh bằng cách uống thuốc trong hoặc sau bữa ăn.

Hạ huyết áp tư thế và nhịp tim chậm nhẹ, nhất thời, có thể xảy ra sau khi tiêm biperiden, được giảm thiểu hoặc phòng ngừa bằng cách tiêm tĩnh mạch chậm.

Liều lượng và cách dùng

Điều chỉnh liều lượng biperiden tùy theo nhu cầu và sự dung nạp của từng người bệnh.

Bệnh/hội chứng Parkinson.

Liều uống: Bắt đầu điều trị với 2 mg, 3 - 4 lần/ngày. Nếu đáp ứng với liều khởi đầu không đạt yêu cầu điều trị hoặc xảy ra tăng dung nạp khi dùng thuốc kéo dài, cần tăng dần liều tối liều phù hợp với người bệnh, có thể dùng tối liều tối đa 16 mg/ngày. Nếu cần phải thay thế bằng một thuốc chống Parkinson khác, cần giảm liều biperiden một cách từ từ.

Liều tiêm: Trong trường hợp nặng, có thể cần tiêm chậm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp mỗi ngày 10 - 20 mg, chia nhiều lần trong 24 giờ.

Hội chứng ngoại tháp do thuốc (loạn trương lực cơ cấp tính, loạn động khởi phát).

Liều người lớn: Liều uống thường dùng là 2 mg, 1 - 3 lần/ngày hoặc tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm 2 mg biperiden lactat/liều, nhắc lại cách 30 phút nếu cần cho đến liều tối đa 4 liều/24 giờ. Có thể dùng mức liều cao hơn đến 5 mg/lần.

Liều trẻ em: Tiêm bắp 0,04 mg/kg/liều cách 30 phút nếu cần, cho đến tối đa 4 liều/24 giờ hoặc tiêm tĩnh mạch chậm 1 - 2 mg.

Các rối loạn co cứng không liên quan, như tình trạng rối loạn do tổn thương tủy sống: Dùng biperiden đường uống, liều 2 mg, 2 - 3 lần/ngày.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời biperiden với những thuốc khác có tác dụng kháng acetylcholin (ví dụ, chế phẩm có thuốc phiện, phenothiazin và những thuốc điều trị loạn tâm thần khác, các thuốc chống trầm cảm ba vòng, quinidin, thuốc kháng histamin) có thể làm tăng nguy cơ xảy ra những tác dụng kháng acetylcholin có hại.

Các thuốc ức chế MAO có thể làm tăng tác dụng của biperiden trong khi tác dụng làm giảm nhu động dạ dày của biperiden có thể ảnh hưởng đến hấp thu của các thuốc khác khi dùng đồng thời. Biperiden cũng gây đối kháng tác dụng trên đường tiêu hóa của cisaprid, domperidon và metoclopramid.

Khi dùng đồng thời với kali clorid, biperiden có khả năng lưu giữ kali clorid, từ đó có khả năng gây tổn thương đường tiêu hóa.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30°C. Đựng trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Hỗn hợp biperiden với haloperidol theo tỷ lệ 1:1 sau 4 giờ ở nhiệt độ phòng không quan sát thấy tương kỵ và sự giảm hàm lượng haloperidol.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Quá liều biperiden gây những triệu chứng trung ương điển hình của ngộ độc atropin (hội chứng kháng acetylcholin trung ương). Việc chẩn đoán đúng phụ thuộc vào sự nhận biết những dấu hiệu ngoại vi của sự phong bế thần kinh phó giao cảm gồm đồng tử giãn và lờ đờ; da khô, ấm; đỏ bừng mặt; giảm tiết dịch ở miệng, họng, mũi và phế quản; hơi thở có mùi hôi; sốt; nhịp tim nhanh, loạn nhịp tim và bí tiểu tiện. Có thể có những dấu hiệu thần kinh - tâm thần như hoang tưởng, mất định hướng, lo lắng, ảo giác, ảo tưởng, lú lẫn, tư duy không logic, kích động, tăng hoạt động, mất điều phối, mất trí nhớ, hoang tưởng hệ thống (paranoia), hung bạo và động kinh. Ngộ độc có thể tiến triển tới trạng thái mê, sưng sờ, liệt, ngừng tim, ngừng thở, và tử vong.

Điều trị: Điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Nếu uống, rửa dạ dày hoặc dùng các biện pháp khác như uống than hoạt để hạn chế hấp thu. Nếu có kích thích hệ thần kinh trung ương, cho liều nhỏ diazepam hoặc barbiturat tác dụng ngắn. Chống chỉ định phenothiazin vì có tác dụng kháng muscarin, có thể làm tăng độc tính và gây hôn mê. Có thể cần hỗ trợ hô hấp, làm hô hấp nhân tạo và cho thuốc tăng huyết áp. Cần điều trị sốt cao, hồi phục thể tích dịch, duy trì cân bằng kiềm - toan và đặt ống thông tiết niệu.

Có thể tiêm bắp hoặc truyền chậm tĩnh mạch physostigmin 1 mg (dùng nura liều này cho người cao tuổi). Nếu không có hiệu quả trong vòng 20 phút, cho thêm liều 1 mg; có thể tiêm nhár lại liều này cho tới khi đạt tổng liều 4 mg, để điều trị tác dụng độc trên tim mạch và hệ thần kinh trung ương. Có thể tra mắt dung dịch pilocarpin 0,5% để làm hết giãn đồng tử.

Thông tin qui chế

Biperiden 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.

BISACODYL

Tên chung quốc tế: Bisacodyl.

Mã ATC: A06AB02, A06AG02.

Loại thuốc: Thuốc nhuận tràng kích thích.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên bao tan trong ruột: 5 mg. Viên nén: 5 mg.

Viên đạn đặt trực tràng: 5 mg, 10 mg.

Hỗn dịch dùng cho trẻ em: 5 mg.

Hỗn dịch để thụt: 10 mg/30 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Bisacodyl là dẫn chất của diphenylmethan, có tác dụng nhuận tràng kích thích dùng để điều trị ngắn ngày táo bón hoặc làm sạch đại tràng trước khi làm thủ thuật hoặc phẫu thuật. Bisacodyl kích thích đám rối thần kinh trong thành ruột chủ yếu ở đại tràng nên tác dụng trực tiếp lên cơ trơn ruột, làm tăng nhu động đại tràng; thuốc cũng làm tăng chất điện giải và dịch thể trong đại tràng, gây nhuận tràng. Acid tanic có trong phức hợp bisacodyl tannex làm kết tủa protein và tác dụng làm săn của tanin làm giảm bài tiết chất nhầy ở đại tràng. Cũng có người cho là acid tanic có khả năng làm các chất cản quang dễ bám vào niêm mạc đại tràng nhưng điều này còn chưa được công nhận. Một số người cho là acid tanic làm tăng sạch đại tràng, một số lại cho là acid tanic gây táo bón do tính chất làm săn. Ngay cả với liều điều trị, bisacodyl uống có thể gây buồn nôn, đau quặn bụng nhẹ. Viên đạn hay hỗn dịch dùng qua đường trực tràng có thể gây kích ứng, cảm giác nóng rát ở niêm mạc đại tràng

và gây viêm nhẹ trực tràng.

Dược động học

Bisacodyl được hấp thu rất ít khi uống hoặc dùng đường trực tràng (< 5%). Khi uống, bisacodyl bắt đầu tác dụng trong vòng 6 - 10 giờ sau khi uống. Khi đặt viên đạn vào trực tràng, tác dụng bắt đầu trong vòng sau 15 - 60 phút. Nếu thực tháo dùng hỗn dịch bisacodyl, tác dụng bắt đầu sau 5 - 20 phút. Bisacodyl được chuyển hóa ở gan, thành dạng chuyển hóa desacetyl có hoạt tính là bis(p-hydroxyphenyl)-pyridyl-2-methan nhờ một số enzym ruột và vi khuẩn. Một lượng nhỏ thuốc được hấp thu thải trừ qua nước tiểu ở dạng glucuronid, thuốc thải trừ chủ yếu qua phân.

Chỉ định

Điều trị táo bón (vô căn, hoặc do dùng thuốc gây táo bón, hoặc do hội chứng đại tràng kích thích). Thải sạch ruột trước và sau phẫu thuật. Chuẩn bị X-quang đại tràng.

Chống chỉ định

Các bệnh cấp ngoại khoa ổ bụng, tắc ruột, viêm ruột thừa, chảy máu trực tràng, bệnh viêm ruột cấp (viêm loét đại - trực tràng, bệnh Crohn), mất nước nặng.

Chống chỉ định dùng bisacodyl tannex cho trẻ em dưới 10 tuổi vì chưa có nghiên cứu đầy đủ sự hấp thu acid tanic ở lứa tuổi này (acid tanic có thể gây độc với gan).

Thận trọng

Viên bao bisacodyl được sản xuất để chi phân rã ở ruột, do đó không được nhai thuốc trước khi uống, các thuốc kháng acid và sữa phải uống cách xa 1 giờ.

Dùng thuốc dài ngày có thể dẫn đến lệ thuộc thuốc, đại tràng mất trương lực, không hoạt động và chứng rối loạn chất điện giải. Vì vậy cần tránh dùng các thuốc nhuận tràng kéo dài quá 1 tuần, trừ khi có hướng dẫn của thầy thuốc.

Thông thường, nên tránh dùng các thuốc nhuận tràng kích thích ở trẻ em dưới 6 - 10 tuổi.

Thời kỳ mang thai

Hiện nay chưa có dữ liệu đáng tin cậy về thuốc gây quái thai ở súc vật. Trong lâm sàng, hiện nay chưa có dữ liệu thích đáng đầy đủ để đánh giá bisacodyl gây dị dạng hoặc độc cho thai khi dùng bisacodyl cho người mang thai. Sử dụng an toàn bisacodyl tannex trong khi mang thai cũng chưa được xác định. Do đó, không nên dùng bisacodyl cho phụ nữ mang thai. Nếu dùng, phải theo dõi cẩn thận.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc qua sữa với một lượng rất nhỏ. Rất thận trọng dùng thuốc cho người mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Đau bụng, nôn, buồn nôn, ỉa chảy.

Nội tiết và chuyển hóa: Mất cân bằng dịch và điện giải.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Kích ứng trực tràng, viêm trực tràng (dùng dạng viên đạn đặt trực tràng).

Dùng dài ngày làm đại tràng mất trương lực và giảm kali huyết, giảm calci huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR thường nhẹ nếu dùng ngắn ngày và thường tự hết. Tránh dùng thuốc đạn hoặc hỗn dịch để thụt ở người hay bị đau quặn ruột, nứt hậu môn hoặc trĩ bị loét. Viên bao phải nuốt. Nếu ỉa chảy, cần giảm liều.

Liều lượng và cách dùng

Bisacodyl dùng đường uống hoặc đường trực tràng dưới dạng viên đạn hay hạt rữa. Để giảm kích ứng ở dạ dày và buồn nôn, dùng dạng viên bao bisacodyl tan trong ruột, do đó không được nhai thuốc trước khi uống; các thuốc kháng acid và sữa cũng phải uống cách xa 1 giờ.

Điều trị táo bón:

Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi: Uống 1 liều duy nhất 5 - 10 mg (có thể tăng tối 15 mg) vào buổi tối, hoặc đặt 1 viên đạn trực tràng 10 mg vào buổi sáng, nếu muốn tác dụng ngay.

Chuẩn bị chụp X-quang đại tràng hoặc phẫu thuật:

Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi: Uống 10 - 20 mg vào buổi tối trước ngày làm thủ thuật, sau đó 1 viên đạn trực tràng 10 mg vào buổi sáng hôm sau, trước khi chụp chiếu hoặc phẫu thuật.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp với các thuốc như amiodaron, astemisol, bepridil, bretylium, disopyramid, erythromycin tiêm tĩnh mạch, halofantrin, pentamidin, quinidin, sparfloxacin, sotalol, sultoprid, terfenadin, vincamin: Làm tăng nguy cơ gây rối loạn nhịp thất, đặc biệt xoắn đinh, do giảm kali huyết.

Thận trọng khi phối hợp:

Digital: Giảm kali huyết dễ làm tăng tác dụng độc của digital. Phải theo dõi kali huyết, và nếu cần, làm điện tâm đồ.

Các thuốc làm giảm kali huyết khác (như thuốc lợi tiểu làm giảm kali huyết, amphotericin tiêm tĩnh mạch, corticoid toàn thân, tetracosactid): Tác dụng cộng hiệp làm tăng nguy cơ giảm kali huyết. Dùng phối hợp các thuốc kháng acid, các thuốc đối kháng thụ thể H₂ như cimetidin, famotidin, nizatidin, và ranitidin, hoặc sữa với bisacodyl trong vòng 1 giờ, sẽ làm cho dạ dày và tá tràng bị kích ứng do thuốc bị tan quá nhanh.

Độ ổn định và bảo quản

Đựng trong bao bì kín, tránh nóng, ánh sáng và ẩm. Bảo quản ở nhiệt độ dưới 25 °C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Đau bụng có thể kèm với dấu hiệu mất nước, đặc biệt ở người cao tuổi và trẻ em. Yếu cơ. Nhiễm toan chuyển hóa, giảm kali huyết.

Xử trí: Rửa dạ dày. Cần duy trì bù nước và theo dõi kali huyết. Thuốc chống co thắt có thể phần nào có giá trị. Đặc biệt chú ý cân bằng điện giải thể dịch ở người cao tuổi và trẻ em. Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

Thông tin qui chế

Bisacodyl 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

Bilaxatif; Bisalaxyl; Bisarolax; Danalax; Dulcolax; Medobisa; Ovalax; Solril.

BISMUTH SUBCITRAT (Bismuth subcitrat keo)

Tên chung quốc tế: Bismuth subcitrate.

Mã ATC: A02BX05.

Loại thuốc: Tác nhân bảo vệ tế bào niêm mạc đường tiêu hóa.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 120 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Bismuth subcitrat là một muối bismuth (còn có tên gọi là Bismuth subcitrat thè keo và Tripotassium dicitratobismuthat), có ái lực bao phủ chọn lọc lên đáy ổ loét dạ dày, còn với niêm mạc dạ dày bình thường thì không có tác dụng này. Sau khi uống, kết tủa chứa bismuth được tạo thành do ảnh hưởng của acid dạ dày trên bismuth subcitrat. Bismuth subcitrat liên kết với chất nhày tạo thành rào cản chống khuếch tán ngược của ion H⁺. Ở ổ loét (cả ở dạ dày và tá tràng) nhiều sản phẩm giáng vị của protein được giải phóng liên tục với lượng tương đối lớn do quá trình hoại tử mô. Thông qua hình thành phức hợp chelat, những sản phẩm giáng vị này, cùng với tủa thu được từ bismuth subcitrat, tạo một lớp bảo vệ không bị ảnh hưởng của dịch vị hoặc các enzym trong ruột. Rào chắn này cũng có thể ngăn ngừa tác dụng của pepsin trên vị trí loét. Bismuth subcitrat có tác dụng diệt khuẩn *Helicobacter pylori*. Nồng độ úc chế tối thiểu (MIC) *in vitro* thay đổi trong khoảng 5 - 25 microgram/ml.

Bismuth cũng được sử dụng phối hợp với các chất úc chế bom proton hoặc các chất chặn thụ thể histamin-2 và thuốc kháng sinh phối hợp để diệt *Helicobacter pylori*. Khi dùng đơn trị liệu, các hợp chất bismuth chỉ diệt được *H. pylori* ở khoảng 20 % người bệnh, nhưng khi phối hợp với kháng sinh và chất úc chế bom proton, có thể tới 70 - 90% người bệnh được diệt trừ *H. pylori*.

Dược động học

Bismuth subcitrat được hấp thu rất chậm và thay đổi nhiều tùy từng cá nhân. pH của dịch dạ dày tăng có thể dẫn tới sự tăng hấp thu bismuth. Sau khi uống bismuth subcitrat, phần lớn bismuth được thấy trong phân. Tuy vậy, một lượng nhỏ được hấp thu sẽ phân bố khắp các mô của cơ thể, bao gồm cả xương. Sau đó được đào thải chậm qua nước tiểu và mật. Nửa đời trong huyết tương của bismuth khoảng 5 ngày và sự đào thải kéo dài khoảng 12 tuần sau khi đã ngừng điều trị.

Hiệu lực của bismuth subcitrat phụ thuộc vào tác dụng tại chỗ ở vị trí loét. Với liều khuyến cáo, sự hấp thu ít nên khó có thể gây độc. Tuy nhiên, nếu dùng liều cao, kéo dài, có thể gây nhiễm độc bismuth, do đó không khuyến cáo dùng kéo dài.

Chỉ định

Bismuth subcitrat được chỉ định trong điều trị loét dạ dày và tá tràng; thường dùng cùng với các thuốc khác, nhất là metronidazol kèm với tetracyclin hoặc amoxicilin (phác đồ 3 hoặc 4 thuốc) để diệt hết *Helicobacter pylori* và do đó ngăn ngừa tái phát loét tá tràng. Là chảy và chứng khó tiêu.

Chống chỉ định

Quá mẫn với bismuth subcitrat.

Người có bệnh thận nặng, do khả năng tích lũy bismuth kèm theo nguy cơ gây độc.

Viên 3 thành phần kết hợp được chống chỉ định với phụ nữ có thai, cho con bú, trẻ em dưới 8 tuổi, người có tổn thương gan, thận và mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Các hợp chất bismuth trước đây được thông báo có thể gây bệnh não. Liều khuyến cáo (480 mg/ngày) dùng trong 8 tuần để điều trị nhiễm *Helicobacter pylori* cho thấy không có biến đổi về thần kinh so với nhóm chứng. Tuy nhiên, nguy cơ nhiễm độc bismuth có thể tăng nếu vượt quá mức liều khuyến cáo như trong trường hợp quá liều, ngộ độc, uống thuốc trong thời gian dài hoặc uống cùng với những thuốc khác chứa bismuth.

Phải thận trọng khi dùng bismuth subcitrat cho người bệnh có tiền sử chảy máu đường tiêu hóa trên (vì bismuth gây phân màu đen có thể nhầm lẫn với đại tiện máu đen).

Phải xác định chắc chắn bị nhiễm *Helicobacter pylori* mới dùng phác đồ 3 thuốc phối hợp để tránh kháng thuốc.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu dài hạn nào được tiến hành để đánh giá tiềm năng của bismuth về gây ung thư, gây đột biến hoặc gây nguy hại đến khả năng sinh sản. Không khuyến cáo dùng bismuth subcitrat trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Bismuth bài xuất vào sữa, nhưng không rõ có gây hại cho trẻ sơ sinh hay không. Vì vậy không khuyến cáo dùng thuốc này cho người mẹ đang cho con bú trừ khi lợi ích dự kiến đạt được vượt trội nguy cơ tiềm tàng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Bismuth phản ứng với H_2S của vi khuẩn dẫn đến hình thành bismuth sulfid tạo nên màu đen ở khoang miệng và phân.

Thường gặp, ADR > 1/100

Nhuộm đen phân hoặc lưỡi.

Làm biến màu răng (có hồi phục).

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Buồn nôn, nôn.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Độc tính thận.

Bệnh não.

Độc tính thần kinh.

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng thông thường của bismuth subcitrat là 240 mg, hai lần mỗi ngày hoặc 120 mg, 4 lần mỗi ngày, uống trước bữa ăn. Điều trị trong thời gian 4 tuần, kéo dài tối 8 tuần nếu cần thiết.

Bismuth subcitrat thường có trong viên kết hợp 3 thành phần gồm: Bismuth subcitrat, metronidazol, tetracyclin. Khi sử dụng là một phần của phác đồ 3 thuốc, liều thường dùng của bismuth subcitrat là 120 mg, uống 4 lần/ngày sau mỗi bữa ăn và trước khi đi ngủ, nuốt cả viên với một cốc nước to (240 ml) để tránh kích ứng và loét thực quản (thường phối hợp với omeprazol 20 mg, ngày 2 lần sau bữa sáng và bữa tối), thời gian điều trị thường là 4 tuần (có thể kéo dài tới 8 tuần).

Không khuyến cáo điều trị duy trì với bismuth subcitrat, mặc dù điều trị có thể lặp lại sau khi ngừng dùng thuốc 1 tháng.

Tương tác thuốc

Điều trị trước với omeprazol làm tăng hấp thu bismuth subcitrat lên 3 lần, gợi ý có sự tăng nguy cơ độc tính nếu dùng liều pháp 2 thuốc này.

Dùng đồng thời với các chất đối kháng H₂ hoặc antacid làm giảm hiệu lực của các muối bismuth so với khi dùng đơn độc trong bệnh loét.

Bismuth hấp thụ tia X, có thể gây cản trở các thủ thuật chẩn đoán đường tiêu hóa bằng tia X.

Bismuth làm giảm hấp thu toàn thân của tetracyclin nhưng chưa xác định được ý nghĩa lâm sàng giữa tác dụng toàn thân so với tác dụng tại chỗ.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30 °C, trong bao bì kín.

Quá liều và xử trí

Bismuth subcitrat, với các liều khuyến cáo, hiếm khi gây tác dụng phụ nghiêm trọng, nhưng đã có thông báo về suy thận, bệnh não và độc tính thần kinh sau khi dùng quá liều cấp hoặc mạn tính. Bismuth đã được phát hiện trong máu, nước tiểu, phân và thận của những người bệnh này; nồng độ trong máu 1,6 microgam/ml đã được thấy 4 giờ sau khi uống một liều 9,6 g. Uống với liều điều trị

dài ngày, cách quãng trên 2 năm, được thông báo gây dị cảm, mất ngủ và giảm trí nhớ. Với các liều khuyến cáo về bismuth subcitrat, không thấy có bệnh não, nhưng nếu nồng độ bismuth trong máu vượt quá 10 nanogam/ml thì phải ngừng các chế phẩm bismuth. Cách điều trị tối ưu đối với quá liều bismuth hiện chưa biết rõ. Nên rửa dạ dày, tẩy và bù nước, ngay cả khi người bệnh đến chậm, vì bismuth có thể được hấp thu ở đại tràng. Các tác nhân chelat hóa có thể có hiệu quả ở giai đoạn sớm sau khi uống và unithiol (acid 2,3-dimercapto-1-propan sulfonic) với liều 100 mg, 3 lần mỗi ngày, làm tăng thanh thải bismuth ở thận và giảm nồng độ trong máu. Thảm phân máu có thể cần nhưng có đẩy nhanh sự thanh thải thuốc ở mô hay không thì không biết chắc chắn. Thảm phân máu kết hợp với điều trị bằng unithiol đã được báo cáo là làm tăng sự đào thải bismuth. Thảm phân màng bụng cũng có hiệu quả đối với bệnh nhi.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Amebismo; Trymo; Ulcersep.

BISOPROLOL

Tên chung quốc tế: Bisoprolol.

Mã ATC: C07AB07.

Loại thuốc: Thuốc chẹn beta₁ adrenergic chọn lọc (chẹn chọn lọc thụ thể giao cảm beta₁), chống tăng huyết áp, đau thắt ngực, suy tim sung huyết.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim chứa bisoprolol fumarate: 1,25 mg; 2,5 mg; 3,75 mg; 5 mg; 7,5 mg; 10 mg.

Được lý và cơ chế tác dụng

Bisoprolol là một thuốc chẹn chọn lọc beta₁, nhưng không có tính chất ổn định màng và không có tác dụng giống thần kinh giao cảm nội tại khi dùng trong phạm vi liều điều trị. Với liều thấp, bisoprolol ức chế chẹn chọn lọc đáp ứng với kích thích adrenalin bằng cách cạnh tranh chẹn thụ thể beta₁-adrenergic của tim, nhưng ít tác dụng trên thụ thể beta₂ adrenergic của cơ trơn phế quản và thành mạch. Với liều cao (thí dụ 20 mg hoặc hơn), tính chất chẹn chọn lọc của bisoprolol trên thụ thể beta₁ thường giảm xuống và thuốc sẽ cạnh tranh ức chế cả hai thụ thể beta₁ và beta₂.

Bisoprolol được dùng để điều trị tăng huyết áp. Hiệu quả của bisoprolol tương đương với các thuốc chẹn beta khác. Cơ chế tác dụng hạ huyết áp của bisoprolol có thể gồm những yếu tố sau: Giảm lưu lượng tim, ức chế thận giải phóng renin và giảm tác động của thần kinh giao cảm đi từ các trung tâm vận mạch ở não. Nhưng tác dụng nổi bật nhất của bisoprolol là làm giảm tần số tim, cả lúc nghỉ lẫn lúc gắng sức. Bisoprolol làm giảm lưu lượng của tim lúc nghỉ và khi gắng sức, kèm theo ít thay đổi về thể tích máu tổng ra trong mỗi lần tim bóp và chỉ làm tăng ít áp lực nhĩ phải hoặc áp lực mao mạch phổi bịt lúc nghỉ và lúc gắng sức. Trừ khi có chống chỉ định hoặc người bệnh không dung nạp được, thuốc chẹn beta được dùng phối hợp với các thuốc ức chế enzym chuyển, lợi tiểu và glycosid trợ tim để điều trị suy tim do loạn chức năng thất trái, để làm giảm suy tim tiến triển. Tác dụng tốt của các thuốc chẹn beta trong điều trị suy tim mạn sung huyết được cho chủ yếu là do ức chế các tác động của hệ thần kinh giao cảm. Dùng thuốc chẹn beta lâu dài, cũng như các thuốc ức chế enzym angiotensin, có

thể làm giảm các triệu chứng suy tim và cải thiện tình trạng lâm sàng của người bị suy tim mạn. Các tác dụng có lợi này đã được chứng minh ở người đang dùng một thuốc ức chế enzym chuyển, cho thấy sự phối hợp tác dụng ức chế hệ thống renin - angiotensin và ức chế hệ thần kinh giao cảm là các tác dụng hiệp đồng trong điều trị suy tim mạn tính.

Dược động học

Bisoprolol hầu như được hấp thu hoàn toàn qua đường tiêu hóa, thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu thuốc.

Vì chỉ qua chuyển hóa bước đầu rất ít nên sinh khả dụng qua đường uống khoảng 90%. Sau khi uống, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được từ 2 - 4 giờ. Khoảng 30% thuốc gắn vào protein huyết tương. Nửa đời thải trừ ở huyết tương từ 10 đến 12 giờ. Bisoprolol hoà tan vừa phải trong lipid. Thuốc chuyển hóa ở gan và bài tiết trong nước tiểu, khoảng 50% dưới dạng không đổi và 50% dưới dạng chất chuyển hóa.

Ở người cao tuổi, nửa đời đào thải trong huyết tương hơi kéo dài hơn so với người trẻ tuổi, tuy nồng độ trung bình trong huyết tương ở trạng thái ổn định tăng lên, nhưng không có sự khác nhau có ý nghĩa về mức độ tích lũy bisoprolol giữa người trẻ tuổi và người cao tuổi. Ở người có hệ số thanh thải creatinin dưới 40 ml/phút, nửa đời huyết tương tăng gấp khoảng 3 lần so với người bình thường.

Ở người xơ gan, tốc độ thải trừ bisoprolol thay đổi nhiều hơn và thấp hơn có ý nghĩa so với người bình thường (8,3 - 21,7 giờ).

Chỉ định

Tăng huyết áp.

Đau thắt ngực.

Suy tim mạn ổn định, từ vừa đến nặng, kèm giảm chức năng tâm thu thất trái đã được điều trị cùng với các thuốc ức chế enzym chuyển, lợi tiểu, và với glycosid trợ tim. Chỉ định này do thầy thuốc chuyên khoa quyết định.

Chống chỉ định

Người bệnh có sỏi do tim, suy tim cấp, suy tim chưa kiểm soát được bằng điều trị nền, suy tim độ III hoặc IV với chức năng co bóp thất trái thấp ($EF < 30\%$), блок nhĩ - thất độ hai hoặc ba và nhịp tim chậm xoang (dưới 60/phút trước khi điều trị), bệnh nút xoang. Hen nặng hoặc bệnh phổi - phế quản mạn tính tắc nghẽn nặng.

Hội chứng Reynaud nặng.

U túy thượng thận (u tế bào ura crôm) khi chưa được điều trị.

Huyết áp thấp ($< 100 \text{ mmHg}$).

Toan chuyển hóa.

Nhạy cảm với bisoprolol hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Suy tim: Kích thích giao cảm là một tác động cần thiết hỗ trợ chức năng tuần hoàn trong giai đoạn bắt đầu suy tim sung huyết và sự chẹn beta có thể dẫn đến suy giảm thêm co bóp của cơ tim và thúc đẩy suy tim nặng hơn. Tuy nhiên, ở một số người bệnh có suy tim sung huyết còn bù có thể cần phải dùng thuốc này. Trong trường hợp này, phải dùng thuốc một cách thận trọng. Thuốc chỉ được dùng thêm vào khi đã có điều trị suy tim với các thuốc cơ bản (thuốc lợi tiểu, digitalis, ức chế men chuyển) dưới sự kiểm soát chặt chẽ của bác sĩ chuyên khoa.

Thuốc có thể gây tăng số cơn đau thắt ngực kiểu Prinzmetal.

Với người bệnh không có tiền sử suy tim: Sự ức chế liên tục cơ tim của các thuốc chẹn beta ở một vài bệnh nhân có thể dẫn tới suy tim. Khi có các dấu hiệu hoặc triệu chứng đầu tiên của suy tim, cần phải xem xét việc ngừng dùng bisoprolol. Trong một số trường hợp, có thể tiếp tục liệu pháp chẹn beta trong khi điều trị suy tim với các thuốc khác.

Ngừng điều trị đột ngột: Đau thắt ngực nặng lên và trong một số

trường hợp, nhồi máu cơ tim hoặc loạn nhịp thất xuất hiện ở người bị bệnh động mạch vành sau khi ngừng đột ngột thuốc chẹn beta. Do đó cần phải nhắc nhớ những người bệnh này là không được ngừng dùng thuốc khi chưa có lời khuyên của thầy thuốc. Ngay cả với người bệnh chưa rõ bệnh động mạch vành, nên khuyên giảm dần bisoprolol trong khoảng một tuần dưới sự theo dõi cẩn thận của thầy thuốc. Nếu các triệu chứng cai thuốc xảy ra, nên dùng thuốc lại ít nhất trong một thời hạn.

Bệnh mạch ngoại biên: Các thuốc chẹn beta có thể thúc đẩy hoặc làm trầm trọng thêm các triệu chứng của suy động mạch ở người bị bệnh tắc động mạch ngoại biên. Cần thận trọng đối với các người bệnh này.

Bệnh co thắt phế quản: Nói chung, người bệnh có bệnh co thắt phế quản không được dùng các thuốc chẹn beta. Tuy vậy, do tính chất chọn lọc tương đối beta₁, có thể dùng thận trọng bisoprolol ở người bệnh có bệnh co thắt phế quản không đáp ứng với hoặc không thể dung nạp với điều trị chống tăng huyết áp khác. Vì tính chọn lọc beta₁ không tuyệt đối, phải dùng liều bisoprolol thấp nhất có thể được, và bắt đầu với liều 2,5 mg. Phải có sẵn một thuốc chủ vận beta₂ (giảm phế quản).

Gây mê và đại phẫu thuật: Nếu cần phải tiếp tục điều trị với bisoprolol gần lúc phẫu thuật, phải đặc biệt thận trọng khi dùng các thuốc gây mê làm suy giảm chức năng cơ tim, như ether, cyclopropan và trichloroethylen.

Đái tháo đường và hạ glucose huyết: Các thuốc chẹn beta có thể che lấp các biểu hiện của hạ glucose huyết, đặc biệt nhịp tim nhanh. Các thuốc chẹn beta không chọn lọc có thể làm tăng mức hạ glucose huyết bởi insulin và làm chậm sự phục hồi nồng độ glucose huyết thanh. Do tính chất chọn lọc beta₁, điều này ít có khả năng xảy ra với bisoprolol. Tuy nhiên cần phải cảnh báo người bệnh hay bị hạ glucose huyết, hoặc người bệnh đái tháo đường đang dùng insulin hoặc các thuốc hạ glucose huyết uống về các khả năng này, và phải dùng bisoprolol một cách thận trọng.

Nhiễm độc do tuyển giáp: Sự chẹn beta-adrenergic có thể che lấp các dấu hiệu lâm sàng của tăng năng tuyển giáp, như nhịp tim nhanh. Việc ngừng đột ngột liệu pháp chẹn beta có thể làm trầm trọng thêm các triệu chứng của cường chức năng tuyển giáp hoặc có thể thúc đẩy xảy ra cơn bão giáp.

Suy giảm chức năng thận và gan: Cần hiệu chỉnh liều bisoprolol một cách cẩn thận đối với người bệnh suy thận hoặc suy gan.

Thời kỳ mang thai

Chỉ dùng bisoprolol cho phụ nữ trong thời kỳ mang thai nếu lợi ích dự kiến cao hơn nguy cơ có thể xảy ra cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Không biết bisoprolol có được bài tiết vào sữa người hay không, cần phải thận trọng khi dùng bisoprolol cho phụ nữ đang trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Bisoprolol được dung nạp tốt ở phần lớn người bệnh. Phần lớn các ADR ở mức độ nhẹ và nhất thời. Tỷ lệ người bệnh phải ngừng điều trị do các ADR là 3,3% đối với người bệnh dùng bisoprolol và 6,8% đối với người bệnh dùng placebo.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hoá: ǎa chảy, nôn,

Hô hấp: Viêm mũi.

Chung: Suy nhược, mệt mỏi.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Cơ xương: Đau khớp.

Hệ TKTW: Giảm cảm giác, khó ngủ.

Tim mạch: Nhịp tim chậm.

Tiêu hoá: Buồn nôn.

Hô hấp: Khó thở.

Chung: Đau ngực, phù ngoại biên.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi xảy ra ADR với các biểu hiện trên, có thể xử trí như các trường hợp của triệu chứng quá liều (xem mục Quá liều và xử trí).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Bisoprolol fumarat được dùng theo đường uống.

Liều lượng: Liều lượng của bisoprolol fumarat phải được điều chỉnh theo từng người bệnh và được hiệu chỉnh tuỳ theo đáp ứng của bệnh và sự dung nạp của người bệnh, thường cách nhau ít nhất 2 tuần.

Để điều trị tăng huyết áp và đau thắt ngực ở người lớn, liều đầu tiên thường dùng là 2,5 - 5 mg, một lần mỗi ngày. Vì tính chọn lọc chẹn beta₁ adrenergic của bisoprolol fumarat không tuyệt đối (tính chọn lọc giảm xuống khi tăng liều), phải dùng thuốc thận trọng cho người bệnh có bệnh co thắt phế quản và bắt đầu điều trị với liều 2,5 mg, một lần mỗi ngày. Liều bắt đầu giảm bớt như vậy cũng có thể thích hợp với các người bệnh khác. Nếu liều 5 mg không có hiệu quả điều trị đầy đủ, có thể tăng liều lên 10 mg, và sau đó, nếu cần trong một số trường hợp rất nặng có thể tăng dần liều được dung nạp tối mức tối đa 20 mg, một lần mỗi ngày. Tuy nhiên, một số tác giả khuyên liều thường dùng trong điều trị tăng huyết áp từ 2,5 - 10 mg/ngày. Trường hợp bệnh nhân tăng huyết áp không có đáp ứng đầy đủ với bisoprolol 2,5 - 20 mg/ngày hoặc bị giảm kali máu nặng sau khi dùng hydrochlorothiazid 50 mg/ngày thì nên chuyển sang dùng kết hợp hai thuốc. Liều khởi đầu hàng ngày dạng kết hợp bisoprolol 2,5 mg và hydrochlorothiazid tỷ lệ 6,25 mg. Khi cần có thể tăng liều thuốc kết hợp nhưng không vượt quá 20 mg bisoprolol và 12,5 mg hydrochlorothiazid/ngày.

Điều trị suy tim mạn ổn định

Trước khi cho điều trị bisoprolol, người bệnh bị suy tim mạn không có đợt cấp tính trong vòng 6 tuần và phải được điều trị ổn định, bằng phác đồ chuẩn (thuốc ức chế enzym chuyển, lợi tiểu, và/hoặc digitalis), đạt tới tình trạng suy tim "khô" (hết phù, không còn dịch màng phổi/màng tim, không còn ứ đọng phổi, gan thu nhỏ), sau đó bắt đầu dùng thêm bisoprolol vào phác đồ điều trị với nguyên tắc khởi đầu dùng liều thấp và tăng dần chậm. Việc điều trị phải do một thầy thuốc chuyên khoa tim mạch theo dõi. Điều trị suy tim mạn ổn định bằng bisoprolol phải bắt đầu bằng một thời gian điều chỉnh liều, liều được tăng dần theo các bước như sau:

Bước 1: 1,25 mg/lần/ngày (uống vào buổi sáng) trong 2 tuần. Nếu dung nạp được, chuyển bước 2.

Bước 2: 2,5 mg/lần/ngày trong 2 tuần, nếu dung nạp được tốt, chuyển bước 3.

Bước 3: 5 mg/lần/ngày trong 4 tuần sau; nếu dung nạp được tốt, chuyển bước 4.

Bước 4: 7,5 mg/lần/ngày trong 4 tuần sau; nếu dung nạp được tốt, chuyển bước 5.

Bước 5: 10 mg/lần/ngày để điều trị duy trì.

Sau khi bắt đầu cho liều đầu tiên 1,25 mg, phải theo dõi người bệnh trong vòng 4 giờ (đặc biệt theo dõi huyết áp, tần số tim, rối loạn dẫn truyền, các dấu hiệu suy tim nặng lên).

Liều tối đa khuyến cáo: 10 mg/lần/ngày.

Liều điều chỉnh không phải theo đáp ứng lâm sàng mà theo mức độ dung nạp được thuốc để đi đến liều đích. Ở một số người bệnh có thể xuất hiện các tác dụng phụ, nên không thể đạt được liều tối đa khuyến cáo. Nếu cần, phải giảm liều dần dần. Trong trường hợp cần thiết, phải ngừng điều trị, rồi lại tiếp tục điều trị lại. Trong thời gian điều chỉnh liều, khi suy tim nặng lên hoặc không dung nạp

thuốc, phải giảm liều, thậm chí phải ngừng ngay điều trị nếu cần (hạ huyết áp nặng, suy tim nặng lên kèm theo phù phổi cấp, sốc tim, nhịp tim chậm hoặc blok nhĩ - thất).

Điều trị suy tim mạn ổn định bằng bisoprolol là một điều trị lâu dài, không được ngừng đột ngột, có thể làm suy tim nặng lên. Nếu cần ngừng, phải giảm liều dần, chia liều ra một nửa mỗi tuần.

Suy thận hoặc suy gan: Được động học của thuốc có thể bị thay đổi ở những bệnh nhân có tồn thương thận ($\text{Cl}_{\text{cr}} < 40 \text{ ml/phút}$) hoặc tồn thương gan nên liều khởi đầu 2,5 mg/ngày; phải hết sức thận trọng tăng liều ở người bệnh này. Người bệnh có $\text{Cl}_{\text{cr}} < 20 \text{ ml/phút}$, có cơn đau thắt ngực và tăng huyết áp có kèm theo tồn thương gan nặng không nên dùng quá 10 mg/lần/ngày.

Người cao tuổi: Không cần phải điều chỉnh liều.

Trẻ em: Chưa có số liệu. Không khuyến cáo dùng cho trẻ em.

Tương tác thuốc

Không được phối hợp bisoprolol với các thuốc chẹn beta khác. Cần phải theo dõi chặt chẽ người bệnh dùng các thuốc làm tiêu hao catecholamin như reserpine hoặc guanethidin, vì tác dụng chẹn beta-adrenergic tăng thêm có thể gây giảm quá mức hoạt tính giao cảm. Ở người bệnh được điều trị đồng thời với clonidin, nếu cần phải ngừng điều trị thì nên ngừng dùng bisoprolol nhiều ngày trước khi ngừng dùng clonidin.

Cần phải thận trọng sử dụng bisoprolol khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế co bóp cơ tim hoặc ức chế sự dẫn truyền nhĩ - thất, như một số thuốc đối kháng calci, đặc biệt tránh kết hợp thuốc với tiêm tĩnh mạch verapamil và diltiazem, hoặc các thuốc chống loạn nhịp như disopyramide, sotalol.

Các thuốc chống viêm không steroid có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của thuốc.

Việc sử dụng đồng thời rifampicin, barbiturat làm tăng chuyển hóa dẫn đến làm giảm nồng độ bisoprolol trong huyết tương. Ngược lại cimetidine, hydralazine làm giảm chuyển hóa và giảm dòng máu đến gan nên làm giảm sự thanh thải thuốc.

Các thuốc chẹn beta-adrenergic có thể làm tăng tác dụng làm chậm nhịp tim của digoxin.

Nguy cơ phản ứng phản vệ: Trong khi sử dụng các thuốc chẹn beta, người bệnh có bệnh sử phản ứng phản vệ nặng với các dị nguyên khác nhau có thể phản ứng mạnh hơn với việc sử dụng thuốc nhắc lại, do tình cờ, do chẩn đoán hoặc do điều trị. Những người bệnh như vậy có thể không đáp ứng với các liều epinephrin thường dùng để điều trị các phản ứng dị ứng.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản bisoprolol ở nhiệt độ 20 - 25 °C, trong bao bì kín và chống ẩm. Phân phát thuốc trong các đồ đựng kín.

Quá liều và xử trí

Có một số trường hợp quá liều với bisoprolol fumarat đã được thông báo (tối đa 2 000 mg). Đã quan sát thấy nhịp tim chậm và/hoặc hạ huyết áp. Trong một số trường hợp đã dùng các thuốc tác dụng giống thần kinh giao cảm và tất cả người bệnh đã hồi phục.

Các dấu hiệu quá liều do thuốc chẹn beta gồm có nhịp tim chậm, hạ huyết áp và ngủ lịm và nôn nặc, mê sảng, hôn mê, co giật và ngừng hô hấp. Suy tim sung huyết, co thắt phế quản và giảm glucose huyết có thể xảy ra, đặc biệt ở người đã có sẵn các bệnh ở các cơ quan này.

Nếu xảy ra quá liều, phải ngừng bisoprolol và điều trị hỗ trợ và triêu chứng. Có một số ít dữ liệu gợi ý bisoprolol fumarat không thể bị thẩm tách.

Nhip tim chậm: Tiêm tĩnh mạch atropine. Nếu đáp ứng không đầy đủ, có thể dùng thận trọng isoproterenol hoặc một thuốc khác có tác dụng làm tăng nhịp tim. Trong một số trường hợp, đặt máy tạo

nhip tim tạm thời để kích thích tăng nhịp.

Hạ huyết áp: Truyền dịch tĩnh mạch và dùng các thuốc tăng huyết áp (isoproterenol hoặc một thuốc chủ vận alpha-adrenergic). Có thể dùng glucagon tiêm tĩnh mạch.

Blöc nhĩ thất (độ hai hoặc ba): Theo dõi cẩn thận người bệnh và tiêm truyền isoproterenol hoặc đặt máy tạo nhịp tim, nếu thích hợp.

Suy tim sung huyết: Thực hiện biện pháp thông thường (dùng digitalis, thuốc lợi tiểu, thuốc làm tăng lực co cơ, thuốc giãn mạch).

Co thắt phế quản: Dùng một thuốc giãn phế quản như isoproterenol và/hoặc aminophyllin.

Hạ glucose huyết: Tiêm tĩnh mạch glucose hoặc glucagon.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Agicardi; Bihasal; Bio-Biso; Bipro; Biprolol; Bisaten; Biscapro; Biselect 10; Bisocar-5; Bisohexal; Bisolcor 5; Bisoloc; Bisolota F.C.; Bisomark; Bisopro 5; Bisotab; Bonatil-5; CardicorMekophar; Concor; Concor cor; Corbis Tablet; Corbloc; Corneil; Domecor; Efrobis; Glocor; Haiblok; Melotil; Opesopril; Prolol SaVi; Romaprolol; Savi Prolol; Tevaprolol; Zabesta.

BLEOMYCIN

Tên chung quốc tế: Bleomycin.

Mã ATC: L01DC01.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ hoặc ống bột đông khô bleomycin sulfat chứa 15; 20 hoặc 30 đơn vị Dược điển Mỹ (đơn vị USP). Có nhà sản xuất ghi trên sản phẩm hàm lượng theo đơn vị Dược điển Châu Âu (vì có nhiều nước Châu Âu sử dụng) nên còn gọi là đơn vị quốc tế (IU).

Có nhà sản xuất ghi hàm lượng bleomycin sulfat theo miligam bleomycin base. Trước đây, 1 mg bleomycin base tương đương 1 đơn vị USP. Nhưng hiện nay, do được tinh chế sạch hơn nên 1 mg bleomycin base có thể tương đương 1,5 thậm chí 2 đơn vị USP.

Khi sử dụng cần chú ý đến dạng thuốc và hàm lượng của nhà sản xuất để dùng liều cho đúng.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Bleomycin là một hỗn hợp kháng sinh glycopeptid có tác dụng độc với tế bào, do *Streptomyces verticillus* tạo ra, trong đó bleomycin A₂ và bleomycin B₂ là thành phần chính. Cơ chế tác dụng của bleomycin là làm đứt các đoạn ADN; một phần do thuốc liên kết trực tiếp với ADN và một phần do tạo thành các gốc tự do. Do úc chế sự tổng hợp ADN nên nó có tác dụng úc chế sự phân chia và tăng trưởng của tế bào khỏi u. Thuốc có tác dụng đặc hiệu trên ADN và không ảnh hưởng đến sự tổng hợp ARN hoặc protein của tế bào khỏi u. Tác dụng tối đa trong chu trình phân bào xảy ra trong pha M, và trong quá trình chuyển từ pha G₁ đến pha S, nhưng pha G₂ cũng rất nhạy cảm với bleomycin.

Khi tiêm tĩnh mạch, thuốc có thể có tác dụng giống như histamin lên huyết áp và làm tăng thân nhiệt.

Dược động học

Bleomycin được hấp thu kém khi dùng tại chỗ. Bleomycin ít được hấp thu theo đường tiêu hóa nhưng được hấp thu nhanh qua đường tiêm, qua phúc mạc và màng phổi. Sinh khả dụng sau tiêm bắp là 100%, theo phúc mạc hoặc theo màng phổi là 45%. Tỷ lệ gắn vào protein huyết tương thấp. Có thể đo được nồng độ thuốc trong máu

bằng phương pháp miễn dịch phóng xạ. Sau khi tiêm tĩnh mạch liều 15 đv USP/m², nồng độ trong huyết thanh đạt được từ 10 - 10 000 mili đơn vị. Thể tích phân bố khoảng $0,27 \pm 0,04$ lít/kg; độ thanh thải $0,066 \pm 0,018$ lít/giờ/kg. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy thấp. Sau khi được tiêm, bleomycin được phân bố chủ yếu ở da, phổi, thận, phúc mạc và hệ bạch huyết. Nồng độ thuốc trong khớp xương thấp có thể là do nồng độ các enzym thoái hóa bleomycin ở trong tủy xương cao. Bleomycin bị thoái hóa chủ yếu ở huyết tương, gan và một số cơ quan khác, một số ít ở da và ở phổi. Thuốc bị mất tác dụng ở các mô bởi enzym xúc tác thủy phân đặc hiệu bleomycinhydrolase, enzym này có rất ít trong da và phổi, đây là hai nơi gây độc chính của thuốc. Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều, thuốc được đào thải theo 2 pha: nửa đời của pha đầu là 0,5 giờ và của pha cuối là 4 giờ. Nếu truyền tĩnh mạch liên tục thì sự đào thải có thể dài hơn (1,3 và 9 giờ). Hai phần ba liều được đào thải theo nước tiểu dưới dạng không đổi; tốc độ đào thải do chức năng thận quyết định. Khi tiêm tĩnh mạch, thuốc được đào thải nhanh hơn khi tiêm bắp. Với người bệnh có chức năng thận bình thường, khoảng 70% liều được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu trong vòng 24 giờ. Ở người bị suy thận vừa phải (thanh thải creatinin < 35 ml/phút) chỉ có 20% liều tiêm được đào thải qua nước tiểu; điều này cho thấy có sự tích tụ thuốc ở người bệnh bị suy thận nặng.

Chỉ định

Điều trị ung thư biểu mô tế bào vảy, u hắc tố, ung thư tinh hoàn. Các u lympho Hodgkin hoặc không Hodgkin.

Thuốc cũng có thể được dùng trong tràn dịch màng phổi ác tính như một tác nhân làm xơ hóa.

Thuốc lựa chọn hàng đầu cho người bệnh mà bleomycin chứng tỏ có tác dụng nào đó (dùng đơn độc hoặc phối hợp): u hắc tố ác tính có di căn; ung thư biểu mô tuyến giáp, phổi hoặc bàng quang, ung thư dương vật, u lympho không phải Hodgkin, ung thư tế bào mầm, đệm sinh dục của buồng trứng.

Chống chỉ định

Bệnh nhân dị ứng với thuốc.

Nhiễm khuẩn phổi cấp hoặc chức năng phổi bị suy giảm nặng.

Người mang thai hoặc đang cho con bú.

Thận trọng

Bleomycin độc ngay cả khi được dùng với liều thấp. Thuốc phải được dùng dưới sự giám sát của thầy thuốc chuyên khoa ung thư có kinh nghiệm về hóa trị liệu và ở cơ sở y tế có đầy đủ phương tiện chẩn đoán, điều trị, can thiệp khi có biến chứng. Phải theo dõi chặt chẽ và thường xuyên bệnh nhân trong và sau khi điều trị bằng bleomycin.

Phải thử liều bleomycin ở tất cả mọi bệnh nhân bị u lympho trước khi trị liệu chính thức để tránh nguy cơ phản vệ.

Sử dụng hết sức thận trọng với những người bệnh bị suy thận, người bệnh có chức năng phổi hoặc thận giảm, người bệnh có u lympho, người bệnh trên 70 tuổi, người bệnh dùng đồng thời các thuốc độc với thận (như methotrexat liều cao, aminoglycosid).

Thận trọng khi dùng cho người đã được xạ trị, nhất là ở vùng ngực. Nồng độ oxy trên 30% có nguy cơ cao gây xơ hóa phổi. Nếu phải phẫu thuật người bệnh dùng bleomycin thì phải cho người bệnh thở không khí có nồng độ oxy khoảng 25% trong lúc mổ và sau mổ; phải theo dõi việc truyền dịch (dùng dung dịch keo thay vì dung dịch hòa tan).

Thời kỳ mang thai

Thuốc qua nhau thai. Bleomycin cũng như hầu hết các thuốc độc với tế bào có thể gây quái thai và gây ung thư. Không dùng thuốc

này cho người mang thai. Phụ nữ trong lứa tuổi sinh đẻ phải tránh mang thai trong quá trình được điều trị bằng bleomycin. Nếu bệnh nhân đang mang thai thì phải thông báo nguy cơ đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Không rõ thuốc có được bài tiết theo sữa hay không. Người bệnh dùng bleomycin không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khác với nhiều hóa trị liệu khác, bleomycin tương đối ít độc với tủy xương. Bleomycin có nhiều tác dụng phụ; thường gặp nhất là những phản ứng trên da và phổi.

Khoảng trên 50% người bệnh có thể gặp một vài loại phản ứng phụ. Quan trọng nhất là độc với phổi, có thể gặp trên 25% những người bệnh đã điều trị. Khoảng 10 - 15% trường hợp này tiến triển thành xơ hóa phổi và nên lưu ý rằng quá trình này có thể dẫn đến tử vong. Nguy cơ xơ hóa phổi tăng trong trường hợp đã bị suy giảm chức năng phổi. Mức độ nhạy cảm của từng cá thể rất khác nhau, nhưng có nguy cơ cao trong trường hợp sử dụng tổng liều trên 200 dv USP.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Tăng thân nhiệt vào ngày tiêm.

Tiêu hóa: Nôn, buồn nôn, viêm miệng, chán ăn, sút cân.

Da: Ngoại ban, rụng tóc, đổi móng, nhiễm sắc tố, da dày lên, mụn nước, da bị mềm, nổi vân.

Hô hấp: Viêm phổi kẽ, xơ hóa phổi.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Đau chỗ tiêm, khó chịu, mệt mỏi. Mất định hướng, hành vi hung hãn.

Máu: Giảm bạch cầu có hồi phục, giảm tiểu cầu.

Tiêu hóa: Viêm thực quản.

Niệu - dục: Đái ra máu, viêm bàng quang, viêm bàng quang xuất huyết.

Thận: Độc lên thận, rối loạn chức năng thận thể hiện qua các xét nghiệm thăm dò chức năng.

Gan: Độc lên gan, rối loạn chức năng gan thể hiện qua các xét nghiệm thăm dò chức năng.

Phản ứng dị ứng: Phản vệ (huyết áp hạ, sốt, rét run, lú lẫn, thở khò khè) có thể dẫn tới tử vong nếu không được điều trị.

Tim - mạch: Trần dịch màng phổi, màng tim, nhồi máu cơ tim, tai biến mạch não, huyết khối mạch nhỏ, viêm động mạch não, hội chứng Reynaud.

Hướng dẫn sử dụng ADR:

Những người bệnh điều trị bằng bleomycin phải được kiểm tra lại bằng chụp X quang phổi ít nhất 2 tháng sau điều trị. Nếu có dấu hiệu thay đổi ở phổi, cần dừng ngay bleomycin và cho điều trị bằng glucocorticoid và kháng sinh phổi rộng.

Ít nhất 50% người bệnh nổi ban đỏ, dày sừng hóa và loét da, đặc biệt ở vùng da bị đè ép. Những thay đổi này thường bắt đầu phù và tăng cảm ở các ngón và khuỷu tay.

Nguy cơ độc với phổi thường cao ở người già, khi tổng liều điều trị trên 400 dv USP, dùng thuốc đồng thời với tia xạ đường hô hấp, dùng đồng thời với các thuốc độc với phổi khác hoặc có bệnh về phổi. Nguy cơ độc cũng bị tăng lên khi dùng nồng độ oxy cao trong lúc gây mê hoặc với người cao tuổi. Triệu chứng thường bắt đầu bằng ho và khó thở, sốt, xuất hiện 1 - 3 tháng sau khi bắt đầu điều trị. Một trong những lý do thuốc gây độc một cách chọn lọc trên phổi và da hình như là do suy giảm bleomycin hydrolase trong các mô này. Một số nghiên cứu cho rằng tiêm truyền dưới da liên tục bleomycin có thể giảm độc với phổi và thậm chí còn tăng tác dụng chống khối u của bleomycin. Hoặc dùng bleomycin tiêm tĩnh mạch liên tục hoặc tiêm truyền dưới da liên tục cũng giảm độc với phổi.

Theo dõi: Tính toán liều tích lũy trước và sau mỗi lần điều trị. Theo

dõi nhiệt độ vào lúc đầu, đặc biệt ở những người bệnh bị u lympho. Đánh giá chức năng thận trước khi dùng thuốc. Theo dõi phổi tốt nhất bằng đo khả năng khuếch tán CO và dung tích sống gắng sức. Nên kiểm tra chức năng phổi trước và trong khi điều trị. Những đặc điểm phát hiện trên X quang, kể cả những thay đổi nhỏ, gợi ý cho biết sự tiến triển xơ hóa lan tỏa hai bên.

Nếu có khó thở hoặc thâm nhiễm xuất hiện mà không thể qui cho do khối u hoặc những bệnh về phổi thì phải dừng thuốc ngay lập tức và cho người bệnh điều trị bằng corticoid và kháng sinh phổi rộng. Tác dụng phụ khi tiêm bleomycin vào khoang màng phổi: đau ngực và sốt (có thể dùng opiat trước khi tiêm hoặc cho lidocain vào ống thông để giảm đau; có thể dùng thuốc hạ sốt); huyết áp hạ, buồn nôn, nôn, ia chảy, ho ra máu, ứ dịch, sốc nhiễm khuẩn, nổi ban, rụng tóc.

Liều lượng và cách dùng

Bleomycin thường được dùng đường tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch, tiêm dưới da, tiêm trong động mạch, tiêm trong màng phổi. Người bệnh điều trị với bleomycin cần phải chụp X quang hàng tuần. Liều lượng căn cứ vào dung nạp thuốc của bệnh nhân và tiến triển lâm sàng sao cho đạt được kết quả điều trị tốt nhất với ít tác dụng phụ nhất.

Liều dưới đây là liều tính theo đơn vị USP (dv USP). Nếu hàm lượng thuốc ghi trên sản phẩm thương mại theo đơn vị quốc tế hoặc theo mg thì phải quy ra dv USP hoặc theo tờ hướng dẫn dùng thuốc của nhà sản xuất.

Tiêm bắp hoặc tiêm dưới da: Liều theo yêu cầu (lọ thuốc 15 dv USP hoặc 30 dv USP) được hòa tan trong 1 - 5 ml hoặc 2 - 10 ml nước cất tiêm hay dung dịch tiêm natri clorid 0,9%. Nếu thấy đau chỗ tiêm, có thể pha trong dung dịch lidocain 1%.

Dung dịch tiêm tĩnh mạch: Pha lọ thuốc 15 - 30 dv USP trong 5 ml hoặc 10 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9% rồi tiêm chậm trong khoảng 10 phút hoặc cho vào các chai dịch đang tiêm truyền.

Dung dịch tiêm vào trong màng phổi: Pha 60 dv USP thuốc trong 50 - 100 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9% và đưa thuốc qua một ống mở thông lòng ngực sau khi dẫn lưu dịch màng phổi thừa và đảm bảo thuốc được lan rộng khắp. Thời gian lưu ống thông ngực sau làm xơ hóa tùy thuộc vào tình trạng lâm sàng.

Điều trị bệnh Hodgkin: Bleomycin được dùng phối hợp với doxorubicin, vinblastin và dacarbazin (phác đồ ABVD). Cần dùng liều thăm dò 2 dv USP trong 2 liều đầu. Nếu không có phản ứng cấp thì có thể dùng liều theo phác đồ. Người lớn: 0,25 - 0,5 dv USP/kg (10 - 20 dv USP/m²) tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp hoặc dưới da; 1 lần/tuần hoặc 2 lần/tuần. Khi kích thước khối u giảm được 50% thì có thể dùng liều duy trì 1 dv USP/ngày hoặc 5 dv USP/tuần tiêm bắp thịt hoặc tĩnh mạch. Nếu thuốc có tác dụng thì thường bệnh có cải thiện trong vòng 2 tuần.

Điều trị phổi hợp: Tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch: 3 - 4 dv USP/m² trong thời gian chiếu tia, 5 ngày/tuần.

Điều trị ung thư tinh hoàn: 0,25 - 0,5 dv USP/kg (10 - 20 dv USP/m²), tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp 1 lần/tuần hoặc 2 lần/tuần. Nếu thuốc có tác dụng thì thường bệnh có cải thiện trong vòng 2 tuần.

Điều trị tràn dịch màng phổi: Phải tháo dịch màng phổi trước (bằng cách cho tự chảy hoặc hút), phải cố gắng để đảm bảo phổi được giãn nở hoàn toàn, dịch được hút ra hết và áp suất âm trong khoang phế mạc được tái lập. Nếu dùng bleomycin làm chất gây xơ hóa để ngăn tràn dịch do các khối u di căn ở người lớn: 50 - 60 dv USP (không quá 1 dv USP/kg hoặc 40 dv USP/m² ở người già). Thuốc phải được pha loãng với 50 - 100 ml dung dịch natri clorid

0,9% và bơm vào khoang màng phổi qua ống thông lồng ngực; sau khi đã kẹp ống thông lại thì xoay vòng trong 4 giờ tiếp theo rồi hút hết dịch ra.

Điều trị các ung thư biểu mô tế bào vảy: Liều khuyên dùng ở người lớn là 0,25 - 0,50 dv USP/kg (10 - 20 dv USP/m²).

Liều cho trẻ em được tính theo diện tích da với liều như người lớn. Với người trên 70 tuổi phải giảm liều.

Liều cho người bệnh bị suy thận cần giảm liều như sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	% so với liều bình thường
10 - 50	75
< 10	50

Chú ý: Khi dùng phối hợp bleomycin với các thuốc chống ung thư khác, đặc tính với phổi có thể xảy ra ngay cả ở liều thấp hơn.

Tương tác thuốc

Nồng độ oxy hít vào trên 35% có thể gây suy hô hấp cấp, xơ phổi ở những người bệnh điều trị bằng bleomycin.

Các vitamin (acid ascorbic, riboflavin) bắt hoạt bleomycin *in vitro*.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc bột vô khuẩn bền vững ở nhiệt độ 2 - 8 °C trong bao bì kín.

Dung dịch thuốc pha trong dung dịch natri clorid 0,9% bền vững ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ.

Tương kỵ

Tương kỵ với các cation hóa trị II (đặc biệt là đồng) và các hợp chất có nhóm sulfhydryl.

Không trộn lẫn dung dịch bleomycin với dung dịch các acid amin thiết yếu, acid ascorbic, dexamethason, aminophylin hoặc furosemid.

Không pha thuốc hoặc pha loãng với các dung dịch có glucose (vi mất hoạt tính).

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Hạ huyết áp, sốt, mạch nhanh và các triệu chứng toàn thân của sốc.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Chủ yếu là điều trị triệu chứng. Trong trường hợp có biến chứng hô hấp, người bệnh phải được điều trị bằng corticoid và kháng sinh phổi rộng.

Thông tin qui chế

Bleomycin 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

Blenamax; Bleocip.

BROMHEXIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Bromhexine hydrochloride.

Mã ATC: R05CB02.

Loại thuốc: Thuốc long đờm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 4 mg, 8 mg.

Dung dịch uống 0,2%, lọ 60 ml và 150 ml (2 mg/1 ml, 10 mg/5 ml).

Cồn ngọt (elixir) 0,08%, lọ 30 ml và 60 ml (4 mg/5 ml).

Dung dịch tiêm 0,2% (óng tiêm 4 mg/2 ml).

Một số chế phẩm phối hợp bromhexin với thuốc kháng khuẩn, thuốc long đờm, dưới dạng viên nén, sirô hoặc dung dịch uống.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Bromhexin hydrochlorid là chất có tác dụng long đờm. Do hoạt hóa tổng hợp sialomucin và phá vỡ các sợi acid mucopolysaccharid nên thuốc làm đờm lỏng hơn và ít quánh hơn. Giúp đờm từ phế quản thoát ra ngoài có hiệu quả.

Khi uống, thường phải sau 2 - 3 ngày mới có tác dụng trên lâm sàng, nhưng nếu tiêm, chỉ sau khoảng 15 phút.

Bromhexin đã được uống liều 16 mg/lần, 3 lần/ngày hoặc dùng tại chỗ để điều trị hội chứng mắt khô kèm sản xuất dịch nhày bất thường (hội chứng Sjögren's), nhưng kết quả không ổn định, chưa rõ, nên tác dụng này ít được áp dụng.

Dược động học

Bromhexin hydrochlorid hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa và bị chuyển hóa bước đầu ở gan rất mạnh, nên sinh khả dụng khi uống chỉ đạt khoảng 20 %. Thức ăn làm tăng sinh khả dụng của bromhexin hydrochlorid. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống, từ 1/2 giờ đến 1 giờ.

Bromhexin hydrochlorid phân bố rất rộng rãi vào các mô của cơ thể. Thuốc liên kết rất mạnh (95 - 99%) với protein huyết tương.

Khi tiêm tĩnh mạch, thể tích phân bố của thuốc là 7 lít/kg.

Bromhexin chuyển hóa chủ yếu ở gan. Đã phát hiện được ít nhất 10 chất chuyển hóa trong huyết tương, trong đó, có chất ambrosol là chất chuyển hóa vẫn còn hoạt tính. Nửa đời thải trừ của thuốc ở pha cuối là 13 - 40 giờ tùy theo từng cá thể. Bromhexin qua được hàng rào máu não và một lượng nhỏ qua được nhau thai.

Khoảng 85 - 90% liều dùng được thải trừ qua nước tiểu, chủ yếu là dưới dạng các chất chuyển hóa, ở dạng liên hợp sulfo hoặc glucuro và một lượng nhỏ được thải trừ nguyên dạng. Bromhexin được thải trừ rất ít qua phân, chỉ khoảng dưới 4%.

Chỉ định

Rối loạn tiết dịch phế quản, nhất là trong viêm phế quản cấp tính, đợt cấp tính của viêm phế quản mãn tính.

Bromhexin thường được dùng như một chất bổ trợ với kháng sinh, khi bị nhiễm khuẩn nặng đường hô hấp.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với bromhexin hoặc với một thành phần nào đó có trong thuốc.

Thận trọng

Trong khi dùng bromhexin cần tránh phối hợp với thuốc ho vì có nguy cơ ứ đọng đờm ở đường hô hấp.

Bromhexin, do tác dụng làm tiêu dịch nhày, nên có thể gây hoại hàng rào niêm mạc dạ dày; vì vậy, khi dùng cho người bệnh có tiền sử loét dạ dày phải rất thận trọng.

Cần thận trọng khi dùng cho người bệnh hen, vì bromhexin có thể gây co thắt phế quản ở một số người dễ mẫn cảm.

Sự thanh thải bromhexin và các chất chuyển hóa có thể bị giảm ở người bệnh bị suy gan hoặc suy thận nặng, nên cần phải thận trọng và theo dõi.

Cần thận trọng khi dùng bromhexin cho người cao tuổi hoặc suy nhược quá yếu, trẻ em, đặc biệt là trẻ em dưới 2 tuổi, vì không có khả năng khạc đờm có hiệu quả do đó càng tăng ứ đờm.

Thời kỳ mang thai

Chưa nghiên cứu tác dụng sinh quái thai của bromhexin ở động vật thí nghiệm. Chưa có nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát về dùng bromhexin cho người mang thai, vì vậy, không khuyến cáo dùng bromhexin cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Còn chưa biết bromhexin có bài tiết vào sữa mẹ không. Vì vậy, không khuyến cáo dùng bromhexin cho phụ nữ nuôi con bú. Nếu cần dùng thì tốt nhất là không cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Đau vùng thượng vị, buồn nôn, nôn, ỉa chảy.

Thần kinh: Nhức đầu, chóng mặt, ra mồ hôi.

Da: Ban da, mày đay.

Hô hấp: Nguy cơ ứ dịch tiết phế quản ở người bệnh không có khả năng khạc đờm.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tiêu hóa: Khô miệng.

Gan: Tăng enzym transaminase AST, ALT.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR thường nhẹ và qua khỏi trong quá trình điều trị (trừ co thắt phế quản khi dùng thuốc cho người bị hen suyễn).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Uống viên nén với 1 cốc nước. Dung dịch uống không được dùng để phun sương.

Dung dịch tiêm: Có thể tiêm bắp, tĩnh mạch chậm trong 2 - 3 phút. Dung dịch tiêm cũng có thể truyền tĩnh mạch cùng với dung dịch glucose 5% (pha tối 20 mg/500 ml), hoặc dung dịch tiêm natri clorid 0,9% (pha tối 40 mg/500 ml). Không được trộn với dung dịch kiềm vì thuốc sẽ bị kết tủa.

Liều lượng

Viên nén, uống:

Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi: 8 - 16 mg/lần, ngày uống 3 lần. Thời gian điều trị không quá 8 - 10 ngày trừ khi có ý kiến thầy thuốc.

Dung dịch uống:

Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi: 10 mg/lần, ngày uống 3 lần (tương đương 1 thia cà phê 5 ml dung dịch 0,2%/lần, ngày uống 3 lần).

Trẻ em dưới 10 tuổi: 0,5 mg/kg/ngày chia làm 2 - 4 lần. Hoặc:

5 - 10 tuổi: 4 mg/lần (1 thia cà phê elixir) ngày uống 4 lần.

2 - dưới 5 tuổi: 4 mg/lần (1/2 thia cà phê elixir) ngày uống 2 lần.

Dưới 2 tuổi: 1 mg/lần (1/4 thia cà phê elixir) ngày uống 3 lần.

Thời gian điều trị không được quá 8 - 10 ngày trừ khi có chỉ định của thầy thuốc.

Thuốc tiêm: Dành cho những trường hợp nặng hoặc các biến chứng sau phẫu thuật.

Người lớn: 8 - 16 mg/ngày, chia làm 2 lần.

Trẻ em: 4 - 8 mg/ngày, chia làm 2 lần.

Tương tác thuốc

Không phối hợp với thuốc làm giảm tiết dịch (giảm cả dịch tiết khí phế quản) như các thuốc kiềm atropin (hoặc anticholinergic) vì làm giảm tác dụng của bromhexin.

Không phối hợp với các thuốc chống ho.

Dùng phối hợp bromhexin với kháng sinh (amoxicilin, cefuroxim, erythromycin, doxycycline) làm tăng nồng độ kháng sinh vào mô phổi và phế quản. Như vậy, bromhexin có thể có tác dụng như một thuốc bổ trợ trong điều trị nhiễm khuẩn hô hấp, làm tăng tác dụng của kháng sinh.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Dung dịch bromhexin hydrochlorid ổn định ở pH < 6. Nếu pH > 6,

thuốc bị kết tủa do giải phóng ra bromhexin dạng base. Vì vậy, không được trộn với các dung dịch kiềm, kể cả các dung dịch có pH trung tính.

Không được trộn bromhexin hydrochlorid dạng dung dịch uống, còn ngọt hoặc dung dịch tiêm với các thuốc khác, do nguy cơ tương kỵ về hóa lý.

Quá liều và xử trí

Cho đến nay, chưa thấy có báo cáo về quá liều do bromhexin. Nếu xảy ra trường hợp quá liều, cần điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Thông tin quy chế

Bromhexin 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

Agi-Bromhexine; Biovon; Bisinthvon; Bisolvon; Bixovom 4; Disolvan; Dosulvon; Duo Hexin; Ekxine; Expecto; Flamolyte; Meyerhexin; Newbivo; NIC Besolvin; Paxirasol.

BROMOCRIPTIN

Tên chung quốc tế: Bromocriptine.

Mã ATC: G02CB01, N04BC01.

Loại thuốc: Thuốc chủ vận đối với thụ thể dopamin; thuốc chống Parkinson.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bromocriptin mesilat: 2,5 mg bromocriptin.

Viên nang bromocriptin mesilat: chứa 5 mg hoặc 10 mg bromocriptin.

Được lý và cơ chế tác dụng

Bromocriptin, một dẫn chất từ nấm cưa gà, là thuốc chủ vận của thụ thể dopamin, gây hoạt hóa thụ thể sau synap của dopamin. Bromocriptin là thuốc chủ vận mạnh nhóm thụ thể D₂ của dopamin và là thuốc đối kháng một phần của nhóm thụ thể D₁.

Bromocriptin là thuốc không có tác dụng hormon, không có tác dụng oestrogen, làm giảm nồng độ prolactin huyết thanh bằng cách ức chế tiết prolactin từ thùy trước tuyến yên theo cơ chế tác dụng trực tiếp lên tuyến yên và/hoặc bằng cách kích thích các thụ thể dopamin sau sinap ở vùng dưới đồi để giải phóng yếu tố ức chế prolactin qua một con đường catecholamin phức tạp. Bromocriptin làm giảm đáng kể nồng độ prolactin huyết thanh; từ đó làm hồi phục quá trình rụng trứng và chức năng của buồng trứng ở người bệnh vô kinh và làm ức chế tiết sữa sinh lý và bệnh lý ở phụ nữ có nồng độ gonadotropin và chức năng buồng trứng dày dì. Ở một số người bệnh, kinh nguyệt có thể có trở lại khi dùng bromocriptin mặc dù chứng tăng prolactin huyết vẫn còn tiếp tục. Điều này cho thấy bromocriptin có thể kích thích giải phóng ra yếu tố gây tiết hormon tạo hoàng thể dưới đồi. Bromocriptin cũng có thể tác dụng trực tiếp lên các thụ thể dopamin ở buồng trứng từ đó làm phục hồi quá trình rụng trứng. Mặc dù cơ chế chưa rõ ràng nhưng bromocriptin cũng làm ức chế tiết sữa và làm cho chu kỳ kinh nguyệt trở lại ở những phụ nữ vô kinh có nồng độ prolactin huyết bình thường. Bromocriptin làm giảm nồng độ prolactin huyết ở nam giới có nồng độ prolactin cao hoặc bình thường. Thời gian cần để phục hồi lại chu kỳ kinh nguyệt hoặc quá trình rụng trứng và ức chế tiết sữa tăng lên ở những bệnh nhân bị giảm đáp ứng gonadotropin với yếu tố gây tiết hormon tạo hoàng thể và thời gian

này cũng tăng theo độ dài thời gian người bệnh bị vô kinh hoặc tăng tiết sữa trước khi điều trị; nhưng không có liên quan đến nồng độ prolactin trước khi điều trị cũng như mức độ làm giảm prolactin của bromocriptin. Kinh nguyệt rụng trứng thường trở lại trước khi hết hoàn toàn chứng tiết nhiều sữa. Thời gian có kinh nguyệt trở lại trung bình là 6 - 8 tuần; tuy nhiên, một số người bệnh có hiệu quả trong vòng vài ngày, một số người khác phải tới 24 tuần.

Phải mất nhiều thời gian hơn để kiểm soát chứng tiết nhiều sữa. Mức độ ức chế tiết sữa tùy theo mức độ kích thích mô vú trước khi điều trị. Thường giảm tiết ít nhất 75% sau 7 - 12 tuần. Một số ít người không có đáp ứng sau 24 tuần điều trị.

Tuy nhiên bromocriptin không có tác dụng chữa khỏi chứng vô kinh và tiết nhiều sữa. Nồng độ prolactin trong huyết thanh trở về mức như trước khi điều trị sau khi ngừng thuốc 1 - 6 tuần, chứng vô kinh và tiết nhiều sữa sẽ trở lại lần lượt 4 - 24 tuần và 2 - 12 tuần sau khi ngừng thuốc.

Bromocriptin có thể làm giảm tốc độ phát triển của khối u phụ thuộc prolactin. Thuốc làm tăng tiết nhất thời hormon sinh trưởng ở những người có nồng độ hormon sinh trưởng bình thường nhưng ngược lại làm giảm nhanh và bền nồng độ hormon sinh trưởng trong huyết thanh ở người có bệnh to đầu chi. Khi ngừng điều trị bằng bromocriptin ở những người bệnh này, nồng độ hormon sinh trưởng quay về nồng độ trước khi điều trị trong vòng 2 tuần. Bromocriptin không ảnh hưởng đến sự tiết các hormon khác của thùy trước tuyến yên.

Trong điều trị bệnh Parkinson, một trạng thái lâm sàng bị ảnh hưởng bởi tổng hợp dopamin trong chất đen (substantia nigra) bị suy giảm dần, bromocriptin có hiệu quả là do kích thích trực tiếp các thụ thể dopamin trong thùy vân (corpus striatum).

Trái lại, levodopa sử dụng trong điều trị bệnh Parkinson chỉ có tác dụng sau khi biến đổi thành dopamin bởi các noron của chất xám, những noron này thường giảm về số lượng ở những người bệnh này. Các dấu hiệu của triệu chứng Parkinson có thể được cải thiện trong khoảng 30 - 90 phút sau khi dùng liều đơn bromocriptin và đạt tối đa trong khoảng 2 giờ.

Bromocriptin cũng được báo cáo làm giảm đáng kể huyết áp ở bệnh nhân tăng huyết áp hoặc huyết áp bình thường. Ở một số bệnh nhân, thải trừ natri ở đường thận có thể tăng nhẹ do tác dụng của thuốc trên thuỷ thể dopamin ở thận. Có thể xảy ra co mạch ngoại vi khi dùng liều cao bromocriptin. Thuốc không có tác dụng trợ sinh.

Dược động học

Nghiên cứu dược động học và chuyển hóa bromocriptin ở người với thuốc có gắn phóng xạ cho thấy có khoảng 28% liều uống được hấp thu qua đường tiêu hóa. Tuy nhiên do bị chuyển hóa đáng kể, chỉ khoảng 6% liều uống vào được hệ tuần hoàn dưới dạng không đổi. Thử nghiệm *in vitro* cho thấy 90 - 96% thuốc gắn với albumin huyết thanh.

Phần lớn thuốc được chuyển hóa ở gan, chủ yếu bằng cách thủy phân liên kết amid tạo ra acid lysergic và peptid. Các chất chuyển hóa không có tác dụng được lý và không có độc tính. Thời gian đạt nồng độ đỉnh huyết thanh sau khi uống là 1 - 2 giờ. Với liều 2,5 mg bromocriptin gắn phóng xạ, nồng độ đỉnh trong huyết thanh của thuốc chưa biến đổi và các chất chuyển hóa đạt khoảng 4 - 6 ng/ml. Với một mức liều cố định, nồng độ trong huyết tương giữa các cá thể dao động rất lớn. Hiện chưa biết mức nồng độ bromocriptin trong huyết tương là bao nhiêu có thể gây tác dụng hạ prolactin huyết và điều trị bệnh Parkinson.

Sau khi uống liều đơn 1,25 - 5 mg bromocriptin, nồng độ prolactin huyết thanh giảm trong vòng 2 giờ, giảm tối đa sau 8 giờ và tiếp tục giảm sau 24 giờ. Mức giảm tối đa đạt được ở người bệnh tăng

prolactin huyết thanh thường xảy ra trong vòng 4 tuần đầu của liệu pháp điều trị bằng bromocriptin. Liều đơn 2,5 mg cũng làm giảm đáng kể nồng độ hormon tăng trưởng ở người bệnh to đầu chi trong vòng 1 - 2 giờ và mức nồng độ giảm này được kéo dài trong khoảng ít nhất 4 - 5 giờ.

Quá trình thải trừ bao gồm hai giai đoạn: Nửa đời ban đầu 4 - 4,5 giờ; nửa đời cuối: 45 - 50 giờ.

Đường thải trừ chủ yếu của thuốc đã hấp thu là qua mật. Chỉ có 2,5 - 5,5% liều thuốc thải trừ trong nước tiểu. Hầu như toàn bộ (84,6%) liều uống thải trừ theo phân trong vòng 120 giờ.

Chỉ định

Những rối loạn chức năng kết hợp với tăng prolactin huyết:

Điều trị những rối loạn chức năng kết hợp với tăng prolactin huyết gồm chứng vô kinh, có hoặc không có chứng tiết nhiều sữa, vô sinh hoặc giảm năng tuyển sinh dục cho cả nam và nữ.

Bromocriptin không được chỉ định cho những bệnh nhân có nồng độ prolactin huyết bình thường mặc dù thuốc có tác dụng trong điều trị vô kinh và/hoặc tăng tiết sữa ở một số bệnh nhân thuộc nhóm này.

U tuyển tiết prolactin bao gồm u tuyển to, có thể là bệnh lý nội tiết cơ bản tạo nên những biểu hiện lâm sàng nặng nề trên. Thuốc làm giảm nồng độ prolactin ở những bệnh nhân này nhưng không thay thế được việc cần thiết phải dùng liệu pháp chiếu tia hoặc phẫu thuật nếu có chỉ định. Thuốc cho thấy có tác dụng giảm kích thước khối u ở cả người bệnh nam và nữ có u tuyển to. Trong những trường hợp cắt bỏ u, có thể dùng bromocriptin để làm giảm khối lượng u trước khi phẫu thuật.

Bệnh to đầu chi:

Bromocriptin được chỉ định để điều trị bệnh to đầu chi. Liệu pháp bromocriptin, một mình hay phụ thêm vào xạ trị tuyến yên hoặc phẫu thuật, làm giảm 50% hoặc hơn nồng độ hormon sinh trưởng trong huyết thanh ở khoảng 1/2 số người bệnh điều trị, mặc dù thường không giảm được tới mức bình thường. Thuốc làm giảm nồng độ hormon tăng trưởng đồng thời làm giảm sự ra mồ hôi quá mức, giảm độ dày đặc của các mô mềm, cải thiện nét mặt, cải thiện dung nạp glucose và giảm thải trừ hydroxyprolin đường niệu.

Vì tác dụng của xạ trị bên ngoài tuyến yên không thể đạt tối đa trong vài năm, việc dùng thêm bromocriptin có thể giúp ích trước khi có được những tác dụng của chiếu tia.

Bệnh Parkinson:

Bromocriptin được dùng để điều trị những dấu hiệu và triệu chứng bệnh Parkinson tự phát hoặc sau viêm não. Là liệu pháp phụ thêm với levodopa (một mình hoặc với một thuốc ức chế decarboxylase ngoại vi), liệu pháp bromocriptin có thể có tác dụng tốt ở những người bệnh đang điều trị levodopa với liều duy trì tối ưu, những người mà liệu pháp levodopa đang bắt đầu giảm tác dụng (do phát triển sự nhờn thuốc).

Liệu pháp bromocriptin có thể cho phép giảm liều duy trì của levodopa và như vậy có thể làm giảm tỷ lệ và mức độ nghiêm trọng của những tác dụng không mong muốn khi dùng levodopa dài ngày, như những vận động không tự chủ bất thường (ví dụ loạn động) và những rối loạn chức năng vận động khác.

Hiện không có đầy đủ tư liệu để đánh giá hiệu quả điều trị bệnh Parkinson mới được chẩn đoán bằng bromocriptin. Tuy nhiên, nghiên cứu đã cho thấy ở người bệnh điều trị bằng bromocriptin, tác dụng không mong muốn nhiều hơn đáng kể (đặc biệt buồn nôn, ảo giác, lú lẫn, và hạ huyết áp) so với ở người bệnh điều trị bằng levodopa/carbidopa. Người không đáp ứng với levodopa cũng đáp ứng kém với bromocriptin.

Các chỉ định khác:

Bromocriptin đã từng được dùng để ngăn tiết sữa sau khi thai chết, nạo phá thai hoặc khi có chống chỉ định cho con bú hoặc người mẹ không muốn nuôi con bằng sữa mẹ. Tuy nhiên cần nhắc giữa lợi ích và những nguy cơ do ADR (tăng huyết áp, động kinh, nhồi máu cơ tim, tai biến mạch não, nguy cơ tử vong), bromocriptin hiện đã không được sử dụng cho các mục đích này.

Bromocriptin được dùng để giảm các triệu chứng trước kỳ kinh: Sung, khó chịu, tiết dịch ở ngực; phù, tăng cân, đau nửa đầu, thay đổi tâm lý.

Bromocriptin được dùng điều trị vô sinh cho nam giới ít tinh dịch nhưng không tăng prolactin huyết thanh. Thuốc có tác dụng tăng số lượng tinh trùng trong và sau khi điều trị. Tuy nhiên do chưa có đầy đủ số liệu về an toàn và hiệu quả của việc sử dụng này, không được dùng bromocriptin nếu người bệnh vẫn có đáp ứng với các phương pháp điều trị thông thường (bằng fluoxymesteron, testosterone).

Bromocriptin cũng được dùng phối hợp với các thuốc an thần (haloperidol, fluphenazin) để điều trị hội chứng an thần kinh ác tính. Ở một số ít bệnh nhân, bromocriptin được dùng thành công trong điều trị bệnh Cushing hoặc bệnh não gan mạn tính.

Chống chỉ định

Tăng huyết áp không kiểm soát được, nhiễm độc huyết thai ngén và mẫn cảm với những alcaloid của nấm cưa gà.

Người bệnh đang được điều trị chứng tăng prolactin huyết, phải ngừng dùng bromocriptin khi mang thai.

Thận trọng

Người bệnh vô kinh - tăng tiết sữa và vô sinh do prolactin huyết tăng cần được đánh giá tuyển yên đầy đủ để xác định các khả năng khối u tuyển yên trước khi bắt đầu điều trị bằng bromocriptin.

Cần theo dõi huyết áp định kỳ ở tất cả các bệnh nhân dùng bromocriptin, đặc biệt là giai đoạn mới điều trị. Cần thận trọng khi dùng bromocriptin đồng thời với những thuốc khác có tác dụng làm giảm huyết áp.

Người bệnh cần được cảnh báo phải thận trọng khi lái xe, vận hành máy móc do bromocriptin có thể ảnh hưởng đến các hoạt động cần sự tỉnh táo.

Chức năng tim mạch, gan thận, hệ tạo máu cần được theo dõi định kỳ ở người bệnh điều trị kéo dài bằng bromocriptin như điều trị Parkinson. An toàn cho việc sử dụng bromocriptin kéo dài hơn 2 năm ở mức liều điều trị Parkinson chưa được xác định. Liều cao bromocriptin có thể gây lú lẫn hoặc rối loạn tâm trí, cần sử dụng bromocriptin một cách thận trọng cho người có tiền sử loạn thần.

Cần thận trọng khi sử dụng bromocriptin cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan hoặc thận. Có thể xem xét giảm liều với bệnh nhân suy giảm chức năng gan. Với bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim và loạn nhịp tim, cần theo dõi cẩn thận, đặc biệt khi điều trị hội chứng Parkinson.

Bromocriptin có thể làm phục hồi khả năng sinh sản do đó phụ nữ có thể mang thai khi đang điều trị các rối loạn do prolactin huyết cao bằng bromocriptin; vì vậy nếu không muốn có thai, cần dùng một biện pháp tránh thai cơ học (tránh thai bằng estrogen-progestin không được dùng do có thể gây vô kinh - tăng tiết sữa). Nếu phát hiện có thai phải ngừng thuốc ngay và vì khả năng khối u chưa được phát hiện hoặc đã có từ trước sẽ lớn lên khi ngừng dùng thuốc, cần theo dõi chặt chẽ dấu hiệu và triệu chứng phát triển của khối u trong suốt quá trình mang thai.

Người bệnh dùng bromocriptin để điều trị u tuyến lớn phải được cảnh báo không được ngừng thuốc trừ khi có chỉ định của thầy thuốc do việc ngừng thuốc sẽ dẫn tới sự phát triển trở lại rất nhanh của khối u và tái phát các triệu chứng.

Bệnh nhân to đầu chi cần được theo dõi thường xuyên chứng co thắt mạch ngón tay nhạy cảm với lạnh và triệu chứng loét dạ dày khi điều trị bằng bromocriptin.

Nếu phải điều trị bệnh to đầu chi, hoặc có u tuyến tiết prolactin, hoặc bệnh Parkinson bằng bromocriptin trong thời kỳ mang thai, cần theo dõi chặt chẽ người bệnh, đặc biệt trong thời kỳ sau đẻ nếu có tiền sử bệnh tim mạch.

Thời kỳ mang thai

Những nghiên cứu rộng lớn và dài hạn trên người không cho thấy bromocriptin làm tăng tỷ lệ khuyết tật sơ sinh. Tuy nhiên, không khuyến cáo dùng bromocriptin trong thời kỳ mang thai. Phải ngừng thuốc ngay nếu phát hiện có thai khi dùng thuốc và phải theo dõi cẩn thận trong suốt thai kỳ. Ở người bệnh u tuyển yên, một số thầy thuốc ủng hộ dùng bromocriptin để phòng ngừa hoặc điều trị khối u phát triển trong thai kỳ. Nồng độ prolactin ở thai nhi bị giảm nhưng nồng độ ở dịch màng ói không bị ảnh hưởng và nồng độ prolactin ở trẻ sơ sinh trở về mức bình thường sau khi sinh.

Trong trường hợp dùng trở lại bromocriptin để kiểm soát một u tuyến to phát triển nhanh cho người tăng huyết áp do thai nghén, phải cân nhắc giữa lợi ích do tiếp tục dùng bromocriptin và nguy cơ có thể xảy ra trong khi tăng huyết áp do thai nghén.

Thời kỳ cho con bú

Không được dùng bromocriptin cho người cho con bú do thuốc phân bố vào sữa và bromocriptin ảnh hưởng đến việc tiết sữa.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Những tác dụng không mong muốn của bromocriptin giống như của levodopa. Bên cạnh những tác dụng không mong muốn có liên quan với tác dụng trên thụ thể của dopamin, bromocriptin có chung một số tính chất với những hợp chất từ nấm cưa gà. Tỷ lệ tác dụng không mong muốn cao, đặc biệt lúc bắt đầu điều trị và với liều dùng trên 20 mg/ngày. Khoảng 70% bệnh nhân dùng bromocriptin điều trị các rối loạn do prolactin máu cao gặp các tác dụng không mong muốn, trong đó 5% phải ngừng thuốc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh trung ương: Trầm cảm, lú lẫn, ảo giác, hoang tưởng.

Tim mạch: Hạ huyết áp, hiện tượng Raynaud.

Tiêu hóa: Buồn nôn, táo bón, chán ăn.

Thần kinh - cơ và xương: Chuột rút.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh trung ương: Chóng mặt, buồn ngủ, mệt mỏi, mất ngủ, nhức đầu, cơn co giật.

Tim mạch: Tăng huyết áp, nhồi máu cơ tim, ngất.

Tiêu hóa: Nôn, co cứng cơ bụng, khó nuốt, loét dạ dày, chảy máu đường tiêu hóa.

Hô hấp: Xung huyết mũi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tuy hiếm, nhưng đã có gặp hạ huyết áp nhiều sau liều bromocriptin đầu tiên, do đó phải bắt đầu dùng liều thấp và tăng dần từ từ, đặc biệt ở người bệnh đang dùng thuốc chống tăng huyết áp khác hoặc đã có chứng hạ huyết áp thê đứng từ trước.

Để làm giảm tỷ lệ tác dụng không mong muốn, nên điều chỉnh liều lượng ở những khoảng cách từ 3 đến 7 ngày, nên uống thuốc cùng với thức ăn và nên uống một phần hoặc toàn bộ liều thuốc vào lúc đi ngủ, đặc biệt là liều đầu tiên.

Có thể làm giảm co thắt mạch ngón tay nhạy cảm với lạnh xảy ra ở một số người có bệnh to đầu chi được điều trị bằng bromocriptin, bằng cách giảm liều và có thể dự phòng bằng cách giữ ấm ngón tay. Phải theo dõi cẩn thận người bệnh có tiền sử loét dạ dày hoặc chảy

máu đường tiêu hóa trong khi điều trị với bromocriptin.
Ảo giác thường giảm khi giảm liều; đôi khi phải ngừng bromocriptin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Bromocriptin mesilat được dùng đường uống cùng với thức ăn. Liều dùng phải được xem xét cẩn thận với từng bệnh nhân, thường xuyên theo dõi trong khi tăng dần liều để xác định liều thấp nhất có tác dụng điều trị. Có thể phải giảm liều tạm thời hoặc ngừng thuốc nếu bệnh nhân gặp nhiều tác dụng không mong muốn.

Liều lượng:

Mức an toàn của liều bromocriptin lớn hơn 100 mg/ngày chưa được xác định. Liều dùng sau đây được tính theo lượng bromocriptin, trong đó 2,87 mg bromocriptin mesilat tương đương với 2,5 mg bromocriptin.

Tăng prolactin huyết:

Người lớn: Liều bromocriptin ban đầu là 1,25 - 2,5 mg/ngày. Có thể tăng liều cách 3 - 7 ngày một lần, mỗi lần tăng 2,5 mg/ngày cho đến khi đạt tác dụng điều trị tối ưu. Liều thường dùng là 5 - 7,5 mg/ngày; có thể trong khoảng 2,5 - 15 mg/ngày. Ở một số người bệnh vô kinh và/hoặc tăng tiết sữa, có thể phải dùng liều 30 mg/ngày. Để điều trị chứng giảm chức năng sinh dục ở nam giới có nồng độ prolactin huyết cao, đôi khi cần dùng liều 40 mg/ngày.

Trẻ em 11 - 15 tuổi: Liều khởi đầu 1,25 - 2,5 mg/ngày, tăng liều dần để đạt đáp ứng điều trị (2,5 - 10 mg/ngày).

Hội chứng Parkinson: Liều bromocriptin khởi đầu là 1,25 mg/lần, ngày 2 lần. Trong thời gian chỉnh liều, cần đánh giá kết quả 2 tuần một lần để xác định liều thấp nhất có tác dụng điều trị tối ưu. Nếu cần, có thể tăng liều cứ 14 - 28 ngày một lần, mỗi lần tăng 2,5 mg/ngày tối mức tối đa 100 mg/ngày. Ở người bệnh đang dùng levodopa, cần tiếp tục sử dụng nếu có thể khi bắt đầu dùng thêm bromocriptin. Nếu cần phải giảm liều levodopa do tác dụng phụ, có thể tăng dần liều bromocriptin với mức tăng 2,5 mg/ngày.

Liều thường dùng là 30 - 90 mg/ngày, chia làm 3 lần uống; người cao tuổi dùng liều thấp hơn.

Ở Anh, để điều trị Parkinson dùng mức liều như sau: trong tuần điều trị đầu tiên, dùng 1 - 1,25 mg/ngày vào ban đêm; tăng lên 2 - 2,5 mg vào đêm trong tuần 2; 2,5 mg/lần, 2 lần/ngày trong tuần 3 và 2,5 mg/lần x 3 lần/ngày trong tuần 4. Liều có thể tăng lên mỗi 3 - 14 ngày với mức tăng 2,5 mg.

Cơ quan quản lý Dược của Châu Âu (EMEA) khuyến cáo dùng liều cao nhất 30 mg/ngày.

Bệnh to đầu chi: Để làm giảm nồng độ tăng trưởng ở người lớn mắc bệnh to đầu chi, liều ban đầu là 1,25 - 2,5 mg mỗi ngày, trong 3 ngày. Liều có thể tăng mỗi lần 1,25 - 2,5 mg/ngày, cách 3 - 7 ngày tăng một lần cho tới khi đạt tác dụng điều trị mong muốn. Liều thường dùng là 20 - 30 mg/ngày ở phần lớn người bệnh.

Ở Anh, dùng mức liều như sau: Liều khởi đầu 1 - 1,25 mg vào đêm, tăng lên mức 2 - 2,5 mg vào đêm sau 2 - 3 ngày, sau đó tăng tiếp 1 mg mỗi 2 - 3 ngày tới mức liều 2,5 mg/lần, 2 lần/ngày. Khi dùng bromocriptin phối hợp với phẫu thuật và xạ trị, nếu cần thiết, có thể tăng tiếp sau đó 2,5 mg/ngày, mỗi 2 - 3 ngày, cho tới liều 5 mg mỗi 6 giờ, tùy theo đáp ứng.

Cần xác định nồng độ hormon tăng trưởng trong huyết thanh hàng tháng và điều chỉnh liều bromocriptin dựa trên độ giảm nồng độ hormon này và các đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân. Hàng năm cần ngừng dùng thuốc ở bệnh nhân dùng xạ trị tuyến yên để xác định có cần tiếp tục dùng thuốc hay không. Thường ngừng một giai đoạn 4 - 8 tuần, nếu dấu hiệu và triệu chứng to đầu chi lại xuất hiện hoặc nồng độ hormon tăng trưởng tiếp tục tăng, cần xem xét tiếp tục dùng bromocriptin.

Nếu có bằng chứng cho thấy khôi u to lên khi dùng bromocriptin điều trị cho bệnh nhân bị to đầu chi, phải ngừng thuốc và xem xét dùng thuốc khác thay thế.

Các chỉ định khác:

Để giảm các triệu chứng trước kỳ kinh: 2,5 - 7,5 mg/lần, 2 lần/ngày từ ngày thứ 14 của chu kỳ cho đến khi có kinh.

Để điều trị hội chứng an thần kinh ác tính: 2,5 - 5 mg/lần, 2 - 6 lần/ngày phối hợp với các thuốc an thần kinh khác như haloperidol, fluphenazin.

Với bệnh Cushing: 1,25 - 2,5 mg/lần, 2 - 4 lần/ngày.

Bệnh não - gan mạn tính: Khởi đầu 1,25 mg/ngày, rồi cứ 3 ngày một lần lại tăng 1,25 mg/ngày, tới tổng liều duy trì 15 mg/ngày.

Chưa xác định được mức độ an toàn và hiệu lực của bromocriptin ở người có bệnh thận hoặc bệnh gan và ở trẻ em dưới 15 tuổi.

Tương tác thuốc

Tác dụng làm giảm nồng độ prolactin huyết thanh của bromocriptin bị úc chế bởi các thuốc tăng prolactin như amitriptylin, butyrophonen, imipramin, methyldopa, phenothiazin, và reserpine. Vì vậy nếu người bệnh dùng những thuốc này, có thể phải tăng liều bromocriptin.

Các thuốc đối kháng dopamin như phenothiazin, butyrophonen, thioxanthen và metoclopramide làm giảm tác dụng hạ prolactin và chống Parkinson của bromocriptin. Domperidone làm giảm tác dụng hạ prolactin. Memantine có thể làm tăng tác dụng của bromocriptin. Các thuốc có tác dụng kích thích nhu động đường tiêu hóa như các kháng sinh nhóm macrolid hoặc octreotide làm tăng nồng độ bromocriptin trong máu, gây nguy cơ tăng độc tính.

Các thuốc chống loạn thần đối kháng với các tác dụng hạ prolactin huyết và chống Parkinson của bromocriptin.

Dùng bromocriptin, nhất là với liều cao, có thể giảm dung nạp do rượu và đồng thời giảm dung nạp rượu; người bệnh đang dùng bromocriptin phải chú ý hạn chế uống rượu.

Griseofulvin phong bế đáp ứng của bromocriptin.

Có thể có tác dụng cộng lực hạ huyết áp ở người bệnh dùng bromocriptin và thuốc chống tăng huyết áp. Cần chú ý điều chỉnh liều của thuốc chống tăng huyết áp.

Có thể có tác dụng cộng lực trên thần kinh ở bệnh nhân Parkinson khi dùng đồng thời bromocriptin và levodopa; có thể tận dụng để giảm liều levodopa trong điều trị.

Không khuyến cáo dùng bromocriptin cùng với các alcaloid nấm cưa gà khác, vì đã xảy ra tác dụng không mong muốn nặng (thí dụ tăng huyết áp, nhồi máu cơ tim).

Đã có những báo cáo về tương tác giữa isomethepten; phenylpropanolamin khi dùng cùng bromocriptin gây ra tăng huyết áp, đau đầu nghiêm trọng và nguy cơ tử vong.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 25 °C; đựng trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Quá liều bromocriptin có thể gây buồn nôn, nôn, hạ huyết áp thê liệt, vã mồ hôi và ảo giác. Xử trí quá liều bromocriptin bằng cách hút rửa dạ dày và truyền dịch tĩnh mạch để điều trị hạ huyết áp. Trường hợp có nôn và ảo giác, có thể chỉ định metoclopramide.

BUDESONID

Tên chung quốc tế: Budesonide.

Mã ATC: A07EA06, D07AC09, R01AD05, R03BA02.

Loại thuốc: Glucocorticoid hít. Thuốc kháng viêm tại chỗ, thuốc chống hen. Thuốc chống bệnh Crohn.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bình xịt khí dung: Bình khí dung xịt mũi: 50 microgam/liều xịt, bình 200 liều; 200 microgam/liều xịt, bình 100 liều.

Bình khí dung xịt qua miệng: 50 microgam/liều xịt, bình 200 liều; 200 microgam/liều xịt, bình 100 liều và bình 200 liều.

Ông hít bột khô qua miệng: 100 microgam/liều hít, ống 200 liều; 200 microgam/liều hít, ống 100 liều; 400 microgam/liều hít, ống 50 liều.

Dung dịch phun sương: 250 microgam/ml, ống 2 ml; 500 microgam/ml, ống 2 ml có thể pha loãng tối 50% với dung dịch natri clorid 0,9%.

Nang giải phóng chậm: 3 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Budesonid là một corticosteroid tổng hợp không halogen hóa. Thuốc có hoạt tính glucocorticoid mạnh và hoạt tính mineralocorticoid yếu. Thuốc có tác dụng chống viêm tại chỗ mạnh, chống dị ứng và ức chế miễn dịch rõ rệt. Cũng như các corticosteroid khác, budesonid làm giảm phản ứng viêm bằng cách làm giảm tổng hợp prostaglandin và leucotrien do ức chế phospholipase A₂. Thuốc cũng làm tăng nồng độ lipocortin-1 có hoạt tính chống viêm.

Thuốc được dùng để điều trị viêm mũi dị ứng theo mùa, dưới dạng phun sương hoặc hít qua miệng để điều trị duy trì và dự phòng hen, dưới dạng nang chứa vi hạt kháng dịch vị để điều trị bệnh Crohn hoạt động. Cơ chế tác dụng chính xác của budesonid trong điều trị bệnh Crohn còn chưa biết. Thuốc tác dụng có thể do ức chế miễn dịch và chống viêm mạnh tại chỗ. Budesonid còn được dùng tại chỗ để điều trị một số bệnh ở da dưới dạng kem, lotio hoặc thuốc mỡ 0,025%.

Budesonid có sinh khả dụng toàn thân thấp hơn các loại corticoid thông thường, nên chống viêm tại chỗ tốt và ít có tác dụng toàn thân do budesonid bị bắt hoạt nhanh ở gan sau khi hấp thu toàn thân.

Dược động học:

Hấp thu: Thuốc hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn sau khi uống, nhưng sinh khả dụng toàn thân kém (khoảng 10%) do chuyển hóa bước đầu ở gan rất mạnh, chủ yếu do isoenzym CYP3A4 cytochrome P₄₅₀.

Hấp thu toàn thân: Xịt qua mũi: 34%; Hít qua miệng: 39% liều hít. Uống (nang giải phóng chậm 9 mg): Hấp thu hoàn toàn, nồng độ đỉnh (2,2 nanogam/ml) trong huyết tương đạt được trong vòng 0,5 - 10 giờ. Sinh khả dụng toàn thân (21%) ở người bị bệnh Crohn khi uống 1 liều duy nhất budesonid cao hơn so với người khỏe mạnh (khoảng 9 - 15%); tuy nhiên, sau khi uống nhiều liều trong vòng 8 tuần, các sinh khả dụng tiến gần đến sinh khả dụng ở người bình thường.

Thời gian đạt được nồng độ đỉnh trong huyết thanh: Uống: 30 - 600 phút. Phun sương: 10 - 30 phút. Hít qua miệng: người lớn 10 phút. Tác dụng điều trị của budesonid hít được coi là do tác dụng tại chỗ do thuốc lảng đọng vào đường hô hấp hơn là do tác dụng toàn thân của phần thuốc nuốt vào.

Phân bố: Thể tích phân bố của budesonid ở trẻ em 4 - 6 tuổi là 3 lít/kg. Ở người lớn là 200 lít hoặc 2,2 - 3,9 lít/kg. Khoảng 85 - 90% thuốc gắn kết với protein huyết tương.

Thuốc phân bố vào sữa mẹ: 0,3% - 1% liều dùng cho mẹ (bột để hít qua miệng)

Chuyển hóa: Chuyển hóa bước đầu ở gan rất mạnh, chủ yếu do isoenzym CYP3A4 cytochrom P₄₅₀ thành hai chất chuyển hóa chính là 16 alpha-hydroxyprednisolon và 6 beta-hydroxybudesonid có hoạt tính glucocorticosteroid yếu (<1% so với thuốc gốc).

Sinh khả dụng:

Phun sương: Trẻ em 4 - 6 tuổi là 6%; Uống: Khoảng 10%; Hít qua miệng: Người lớn: khoảng 39%.

Nửa đời ở trẻ em: Sau khi phun sương: 4 - 6 tuổi là 2 - 3 giờ; 10 - 14 tuổi là 1,5 giờ; Người lớn là 2 - 3,6 giờ.

Thải trừ: Budesonid thải trừ qua nước tiểu và phân dưới dạng chất chuyển hóa; 60 - 66% liều được đào thải qua thận.

Độ thanh thải ở trẻ em 4 - 6 tuổi là 0,5 lít/phút. Ở người lớn là 0,9 - 1,8 lít/phút.

Ở nhiều người hen, dùng budesonid hít làm giảm nhu cầu corticosteroid uống hoặc có thể thay thế hoàn toàn thuốc này. Budesonid hít không có hiệu lực cắt cơn hen cấp tính, nhưng cần dùng liên tục làm thuốc dự phòng hàng ngày.

Chỉ định

Điều trị triệu chứng tại chỗ: Viêm mũi dị ứng theo mùa hoặc quanh năm.

Điều trị duy trì và dự phòng bệnh hen (không dùng để cắt cơn hen).

Điều trị bệnh Crohn nhẹ tới vừa, đang hoạt động; điều trị tái phát (cho tới 3 tháng) cho bệnh Crohn nhẹ tới nặng ở hòi tràng và/hoặc đại tràng lén.

Chống chỉ định

Quá mẫn với budesonid hoặc với các thành phần khác trong chế phẩm thuốc.

Điều trị ban đầu cơn hen cấp hoặc trạng thái hen khi cần phải điều trị tích cực.

Thận trọng

Ngừng liệu pháp corticoid toàn thân: Phải ngừng dần dần vì có thể xảy ra suy tuyến thượng thận rất nặng. Ở đa số người bệnh sau khi ngừng liệu pháp corticosteroid, phải cần vài tháng để hồi phục hoàn toàn chức năng HPA (trục dưới đồi - tuyến yên - thượng thận). Bệnh nhân ức chế miễn dịch dễ mắc nhiễm khuẩn, virus (thủy đậu, sởi). Ức chế trực HPA: Khi bị stress (thí dụ phẫu thuật): Phải bổ sung corticosteroid toàn thân.

Hít budesonid có thể gây co thắt phế quản. Nếu xảy ra, phải dùng ngay thuốc chủ vận β-adrenergic tác dụng ngay.

Đã gặp nhiễm nấm *Candida* ở miệng và họng khi dùng liệu pháp hít budesonid. Khi đó điều trị nhiễm khuẩn hoặc nấm thích hợp nhưng vẫn tiếp tục dùng budesonid. Phải dùng hết sức thận trọng hoặc không dùng ở người nhiễm *M. tuberculosis* ở đường hô hấp, nhiễm nấm toàn thân chưa được điều trị, hoặc herpes mắt.

Glôcôm, tăng nhãn áp và đặc thùy tinh thể đã gặp ở người hít budesonid qua miệng.

Phải dùng thận trọng nang giải phóng kéo dài ở người bị lao, tăng huyết áp, đái tháo đường, loãng xương, loét dạ dày tá tràng, glôcôm hoặc đặc thùy tinh thể.

Dùng liều cao hơn liều khuyến cáo khi hít qua miệng của budesonid hoặc dùng kéo dài nang budesonid có thể dẫn đến các biểu hiện của cường tuyến thượng thận và ức chế chúc năng trực HPA.

Sử dụng kéo dài: Tác dụng budesonid toàn thân và tại chỗ dùng lâu dài, đặc biệt tác dụng tại chỗ vì phát triển quá trình miễn dịch ở miệng, họng, khí quản và phổi chưa biết.

Bệnh nhân bị bệnh Crohn và tổn thương gan vừa hoặc nặng phải được giám sát chặt vì có thể tăng các triệu chứng và dấu hiệu của tăng nồng tuyến thượng thận. Liều uống budesonid phải giảm ở các bệnh nhân đó.

Thời kỳ mang thai

Nguyên tắc chung là nên tránh dùng thuốc trong thời kỳ mang thai, trừ khi lợi ích vượt trội so với nguy hại. Nếu việc điều trị bằng corticosteroid trong thai kỳ là không thể tránh được, thì nên dùng corticosteroid hít vì ảnh hưởng toàn thân thấp. Trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng những liều corticosteroid đáng kể trong thai kỳ, phải được theo dõi về thiểu năng thuong thận và cân nặng.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc vào sữa mẹ. Vì vậy nên ngừng cho con bú khi người mẹ dùng budesonid. Nếu dùng, phải thận trọng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR xảy ra ít nhất ở 5% người bệnh dùng viên nang budesonid giải phóng chậm gồm có nhức đầu, chóng mặt, buồn nôn, nôn, khó tiêu, ỉa chảy, đau bụng, trướng bụng, viêm xoang, nhiễm khuẩn hô hấp, nhiễm virus, đau lung, đau khớp và mệt mỏi. Điều trị lâu dài cũng có ADR tương tự như điều trị ngắn ngày.

ADR xảy ra khoảng 1% hoặc hơn ở người bệnh hít qua miệng dưới dạng bột hoặc dịch treo qua phun sương.

Một ADR đặc biệt gây ra bởi corticosteroid hít là bệnh nấm *Candida* miệng - họng. Khàn giọng cũng có thể do tác dụng trực tiếp của thuốc hít trên dây thanh.

Thường gặp, ADR >1/100

Thân kinh trung ương: Tình trạng kích động, nhức đầu, chóng mặt, mất ngủ, thay đổi tâm thần.

Tim mạch: Tim đập mạnh.

Dạ dày - ruột: Kích thích dạ dày - ruột, đắng miệng, bệnh nấm *Candida* miệng, chán ăn, thèm ăn, khô miệng, khô họng, mất vị giác.

Hô hấp: Ho, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, viêm phế quản, khàn giọng, chảy máu cam.

Da: Ngứa, ban, trứng cá, mày đay.

Nội tiết và chuyển hóa: Rối loạn kinh nguyệt.

Mắt: Đục thủy tinh thể.

Khác: Mát khứu giác.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Đầy bụng.

Hô hấp: Co thắt phế quản, thở nồng.

Nội tiết và chuyển hóa: Úc chế ACTH, trẻ em chậm lớn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể làm giảm rất nhiều tỷ lệ khàn tiếng hoặc nấm *Candida* miệng - họng bằng những biện pháp làm giảm lượng thuốc bám vào khoang miệng, như súc miệng và họng sau khi bơm thuốc.

Có thể làm giảm tỷ lệ ADR trong điều trị dài hạn bằng việc định kỳ thử ngừng dùng corticosteroid hít ở những người bệnh được kiểm soát tốt.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Bình khí dung để hít qua miệng:

Mở nắp bảo vệ, lắc kỹ bình xịt để trộn đều các chất trong bình.

Ngậm môi xung quanh miệng bình xịt.

Thở ra từ từ và triệt để.

Hít vào bằng đường miệng từ từ và sâu, đồng thời ấn vào đáy bình để xịt ra 1 liều đã định sẵn. Đối với trẻ nhỏ nên dùng 1 thiết bị hít. Nhịn thở càng lâu càng tốt, khoảng 10 giây rồi thở ra. Nếu cần dùng thêm liều, lắc bình khí dung lần nữa và lặp lại các bước. Sau mỗi lần dùng, súc miệng và họng với nước.

Bình xịt mũi:

Hít mũi, lắc bình, mở nắp bảo vệ.

Giữ bình, đưa đầu bình vào một lỗ mũi rồi bơm số liều cần thiết.

Bơm tiếp vào lỗ mũi thứ 2 giống như trên.

Đậy nắp, để bình ở tư thế thẳng đứng. Không dùng quá liều quy định: Xịt 2 lần (100 microgam) vào mỗi lỗ mũi sáng và tối. Khi có tác dụng tốt, giảm xuống 1 lần xịt vào sáng hoặc tối. Giữ bình sạch sẽ, rửa bằng nước ấm và để khô.

Ông hít bột khô, ông phun mù: Xem hướng dẫn trong đơn kèm theo đóng gói.

Uống: Viên nang chứa vi hạt kháng dịch vị, giải phóng chậm. Dành cho người lớn. Uống với 1 cốc nước, nuốt cả nang, không nhai. Ngày uống 1 lần. Không uống với nước ép bưởi, vì nước ép bưởi úc ché isoenzym CYP3A4 của cytochrom P₄₅₀, là 1 enzym liên quan đến chuyển hóa budesonid. Tuy ăn nhiều mỡ, có thể làm thuốc chậm đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 2,5 giờ, nhưng không có khuyến cáo đặc biệt nào về thức ăn.

Liều lượng:

Bệnh Crohn từ nhẹ tới vừa (hồi tràng và đại tràng lén):

Trẻ em: Cần phải nghiên cứu thêm: Trẻ em từ 12 - 18 tuổi uống 9 mg 1 lần mỗi ngày vào buổi sáng trước khi ăn sáng, uống cho tới 8 tuần; giảm liều trong 2 - 4 tuần cuối điều trị.

Người lớn: 9 mg, uống ngày 1 lần vào buổi sáng trong khoảng từ 8 tuần trở lại; có thể lặp lại liệu trình 8 tuần khi bệnh tái phát. Chú ý khi chuyển dùng prednison sang budesonid không được ngừng đột ngột prednison; phải giảm dần liều prednison cùng lúc bắt đầu dùng budesonid.

Điều trị duy trì khi bệnh thuyên giảm: 6 mg/ngày uống 1 lần, cho tới 3 tháng; nếu triệu chứng vẫn kiểm soát được lúc 3 tháng, giảm dần liều để ngừng hoàn toàn; tiếp tục điều trị liều duy trì khi bệnh thuyên giảm trên 3 tháng không thấy có lợi hơn.

Hen:

Liều budesonid ban đầu và tối đa khuyến cáo hít qua miệng dựa vào liệu pháp điều trị hen trước. Nhà sản xuất gợi ý nếu người bệnh đang dùng liệu pháp corticosteroid uống từ trước phải bắt đầu giảm liều hàng ngày hoặc cách 1 ngày khoảng 1 tuần sau khi bắt đầu cho budesonid hít qua miệng, sau đó giảm thêm 1 hoặc 2 tuần nữa; thường mỗi lần giảm không quá 2,5 mg hoặc 25% prednison (hoặc thuốc tương đương) ở người bệnh dùng budesonid hít bột hoặc dịch treo qua miệng. Khi ngừng uống corticosteroid và các triệu chứng hen đã được kiểm soát, dùng liều budesonid thấp nhất có hiệu quả.

Hít qua miệng dùng qua Turbuhaler: Liều ban đầu budesonid ở người lớn trước đó chỉ dùng các thuốc giãn phế quản: 160 - 320 microgam (chỉ dẫn trên nhãn 200 - 400 microgam) ngày 2 lần; liều tối đa khuyến cáo 320 microgam (nhãn ghi 400 microgam) ngày 2 lần; ở người lớn trước đó đang dùng corticosteroid hít qua miệng, liều ban đầu budesonid bột hít (qua Turbuhaler) khuyến cáo là 160 - 320 microgam (chỉ dẫn trên nhãn 200 - 400 microgam) ngày 2 lần; liều tối đa khuyến cáo 640 microgam (nhãn ghi 800 microgam) ngày 2 lần. Người lớn trước đây đang uống corticosteroid, liều khởi đầu budesonid bột hít khuyến cáo (qua Turbuhaler) là 320 - 640 microgam (nhãn ghi 400 - 800 microgam) ngày 2 lần; liều tối đa khuyến cáo là 640 microgam (nhãn ghi 800 microgam) ngày 2 lần. Trẻ em ≥ 6 tuổi (bột hít qua Turbuhaler): Nếu trước đó chỉ dùng các thuốc giãn phế quản duy nhất hoặc corticosteroid hít, liều budesonid khởi đầu khuyến cáo: 160 microgam (nhãn ghi 200 microgam) ngày 2 lần; liều tối đa khuyến cáo 320 microgam (nhãn ghi 400 microgam) ngày 2 lần. Nhà sản xuất cho rằng trẻ em ≥ 6 tuổi trước đó đang dùng corticosteroid uống, liều khuyến cáo cao nhất là 320 microgam (nhãn ghi 400 microgam) ngày 2 lần.

Ở người hen nhẹ đến vừa có hen đã được kiểm soát tốt bằng corticosteroid hít, có thể dùng bột hít budesonid liều 160 microgam

hoặc 320 microgam (nhãn ghi 200 hoặc 400 microgam) ngày 1 lần. Budesonid có thể cho vào buổi sáng hoặc buổi chiều. Tuy nhiên, nếu liều dùng 1 lần không đỡ, tổng liều hàng ngày phải tăng lên và/hoặc chia làm nhiều liều.

Hít qua miệng qua phun sương ở trẻ em (1 - 8 tuổi):

Trẻ em trước đó chỉ dùng các thuốc giãn phế quản đơn độc: Liều khởi đầu hổn dịch budesonid khuyên cáo là 0,5 mg chia làm 1 hoặc 2 lần hàng ngày; liều tối đa khuyên cáo hàng ngày là 0,5 mg.

Trẻ em trước đó đang dùng corticosteroid hít, liều khởi đầu hổn dịch budesonid qua bình xịt (nebulizer) khuyên cáo là 0,5 mg chia làm 1 hoặc 2 lần mỗi ngày; liều tối đa khuyên cáo là 1 mg/ngày.

Trẻ em trước đó đang dùng corticosteroid uống và trẻ không đáp ứng thỏa đáng liều hổn dịch budesonid khởi đầu 1 lần dùng, có thể tăng liều hoặc chia thuốc làm 2 lần hàng ngày.

Trẻ em hen không đáp ứng với liệu pháp không steroid (như thuốc giãn phế quản, thuốc ổn định đường bào), có thể dùng liều hàng ngày dịch treo hít budesonid khởi đầu là 0,25 mg cho qua máy phun sương. Tuy nhiên, nếu không kiểm soát được triệu chứng hen với một liều trong ngày, tổng liều hàng ngày có thể phải tăng lên và/hoặc chia làm 2 liều nhỏ.

Tương tác thuốc

Mặc dù cho tới nay chưa có báo cáo về những tương tác thuốc, người ta cho rằng budesonid có khả năng tương tác với những thuốc có tương tác với corticosteroid khác như: Barbiturat, phenytoin và rifampicin gây cảm ứng enzym gan và có thể làm tăng chuyển hóa corticosteroid; oestrogen có thể làm tăng tác dụng của hydrocortison; thuốc chống viêm không steroid có thể làm tăng nguy cơ loét dạ dày - ruột; những thuốc gây mất kali có thể làm tăng tác dụng gây thải kali của corticosteroid.

Thuốc hoặc thức ăn tác động đến enzym gan:

Thuốc (erythromycin, itraconazol, clarithromycin, ketoconazol, indinavir, ritonavir, saquinavir) và thực phẩm ức chế enzym CYP3A4: Làm tăng nồng độ budesonid trong huyết tương. Phải theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng cường tuyến thượng thận và phải cân nhắc giảm liều budesonid. Uống budesonid với ketoconazol uống dẫn đến tăng gấp 8 lần nồng độ budesonid trong huyết tương.

Thuốc ngừa thai uống chứa ethinyl estradiol (cũng được isoenzym CYP3A4 chuyển hóa): Không tác động đến được động học của budesonid; ngoài ra budesonid không tác động đến nồng độ trong huyết tương của thuốc tránh thai đó.

Uống nang budesonid giải phóng chậm với nước ép bưởi: Làm tăng gấp 2 lần nồng độ budesonid. Nên tránh dùng.

Thuốc kích thích isoenzym CYP3A4: Làm giảm nồng độ budesonid trong huyết tương.

Độ ổn định và bảo quản

Ché phẩm budesonid hít phải bảo quản nơi khô ráo, ở nhiệt độ 20 °C đến 25 °C. Viên nang phải bảo quản trong lọ kín.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Kích thích và cảm giác bỏng rát ở niêm mạc mũi, hắt hơi, nhiễm nấm *Candida* trong mũi và họng, loét mũi, chảy máu cam, sổ mũi, nghẹt mũi, nhức đầu. Khi dùng thuốc quá liều, có thể xảy ra tăng nồng độ tuyến thượng thận và ức chế tuyến thượng thận.

Xử trí: Cân nhắc để quyết định tạm ngừng hoặc ngưng hẳn corticosteroid.

Thông tin qui chế

Budesonid 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

Budecassa; Budecassa HFA; Budecort; Budenase AQ; Budiair; Buprine 200 Hfa; Cycortide; Derinide 100 Inhaler; Hanlimdesona Nasal; Narita; Pulmicort; Rhinocort Aqua; Ridecor.

BUPIVACAIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Bupivacaine hydrochloride.

Mã ATC: N01BB01.

Loại thuốc: Thuốc tê tại chỗ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Ông tiêm hoặc lọ 4, 10 và 20 ml dung dịch 0,25; 0,50 và 0,75%.

Ông tiêm hoặc lọ 4, 10 và 20 ml dung dịch 0,25; 0,50 và 0,75% có thêm epinephrin bitartrat 1/200 000 (5 microgam/ml).

Ông tiêm hoặc lọ 4 ml dung dịch 0,50% hoặc 0,75% trong glucose 8% hoặc 8,25%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Bupivacain là thuốc gây tê tại chỗ thuộc nhóm amid, có thời gian tác dụng kéo dài. Thuốc có tác dụng phong bế có hồi phục sự dẫn truyền xung thần kinh do làm giảm tính thẩm của màng tế bào thần kinh đối với ion Na⁺. Đặc điểm nổi bật nhất của bupivacain (dù có phối hợp hoặc không phối hợp với epinephrin) là thời gian tác dụng khá dài. Có thể lựa chọn các dung dịch tiêm khác nhau: 2,5 mg/ml hoặc 5 mg/ml hoặc 7,5 mg/ml tùy theo mức độ cần phong bế hệ thần kinh vận động nhiều hay ít. Bupivacain có độc tính đối với tim và thần kinh cao hơn so với mepivacain, lidocain hay prilocain. Về thời gian tác dụng không có sự khác nhau nhiều giữa ché phẩm bupivacain chứa hoặc không chứa epinephrin. Thuốc có thể gây tê thần kinh liên sườn, giảm đau kéo dài 7 - 14 giờ sau phẫu thuật và có thể gây tê tốt ngoài màng cứng trung bình trong 3 - 4 giờ. Bupivacain còn là thuốc thích hợp để gây tê ngoài màng cứng liên tục. Bupivacain không có epinephrin còn được dùng để gây tê tùy sống trong các phẫu thuật tiết niệu, chi dưới, bụng dưới, sản khoa.

Dược động học

Tốc độ hấp thu của bupivacain phụ thuộc vào tổng liều và nồng độ thuốc sử dụng, vào cách gây tê, sự phân bố mạch ở vị trí tiêm và sự có mặt của epinephrin trong dịch tiêm. Epinephrin bitartrat với nồng độ thấp (1/200 000 g/ml tương đương với 5 microgam/ml) làm giảm tốc độ hấp thu, cho phép sử dụng tổng liều tương đối lớn hơn và kéo dài thời gian gây tê tại chỗ.

Bupivacain là thuốc tê có thời gian chờ chậm (pK dài), tác dụng mạnh và dài do lipo tăng với nửa đời là 1,5 - 5,5 giờ ở người lớn và khoảng 8 giờ ở trẻ sơ sinh. Dùng nhiều liều lặp lại sẽ có hiện tượng tích lũy chậm.

Sau khi tiêm bupivacain gây tê xương cùng, ngoài màng cứng hoặc dây thần kinh ngoại vi, nồng độ đỉnh bupivacain trong máu đạt sau khoảng 30 - 45 phút. Tùy thuộc đường tiêm, thuốc được phân bố vào mọi mô của cơ thể ở mức độ nào đó, nồng độ cao nhất thấy ở các cơ quan được tưới máu nhiều như não, cơ tim, phổi, thận và gan. Bupivacain có khả năng gắn vào protein huyết tương cao (95%). Bupivacain được chuyển hóa chủ yếu ở gan, tạo thành 2, 6-pipecolyloxylidin dưới dạng liên hợp với acid glucuronic; chỉ có 5% được đào thải ra nước tiểu dưới dạng không đổi.

Chỉ định

Gây tê từng lớp để mổ, và cả làm giảm đau sau mổ.

Phong bế thần kinh và đám rối thần kinh để mổ.

Gây tê ngoài màng cứng để mổ, hoặc kéo dài giảm đau sau mổ bằng

cách tiêm thuốc tê cách quãng hay nhô giọt liên tục qua catheter đặt vào khoang ngoài màng cứng.

Gây tê ngoài màng cứng để mổ đẻ hoặc giảm đau trong khi chuyển dạ. Gây tê tuy sống để mổ tiết niệu bụng dưới, chi dưới và mổ lấy thai.

Chống chỉ định

Quá mẫn đối với các thuốc tê tại chỗ thuộc nhóm amid.

Không dùng để gây tê vùng theo đường tĩnh mạch (phong bế Bier) hoặc gây tê quanh cổ tử cung trong sản khoa. Không dùng để gây tê ngoài màng cứng và gây tê tuy sống cho những người bệnh bị tụt huyết áp nặng như trong các trường hợp bị sốc do tim hay do mất máu hoặc có rối loạn đông máu hoặc đang dùng thuốc chống đông máu.

Trong sản khoa, chống chỉ định dùng dung dịch bupivacain 0,75% để gây tê ngoài màng cứng vì có trường hợp vô ý tiêm vào lòng mạch đã gây ngừng tim ở người mẹ. Tuy nhiên, có thể dùng các liều thấp hơn.

Thận trọng

Vì bupivacain được chuyển hóa ở gan, nên thận trọng đối với người bệnh gan.

Một số chế phẩm bupivacain thương mại có chứa thêm thành phần natri metabisulfid có thể gây những phản ứng dị ứng.

Không dùng các dung dịch chứa chất bảo quản để gây tê xương cùng hay ngoài màng cứng; những cơn co giật do nhiễm độc nặng thần kinh trung ương có thể làm ngừng tim, nhất là khi vô ý tiêm vào mạch máu.

Bupivacain gây độc tim nhiều hơn so với các thuốc tê tại chỗ khác, vì vậy phải rất thận trọng khi dùng cho người có rối loạn chức năng tim mạch.

Tình trạng máu nhiễm toan hay thiếu oxy có thể làm giảm khả năng dung nạp bupivacain, đồng thời tăng nguy cơ và mức độ trầm trọng của các phản ứng gây độc của thuốc.

Epinephrin trong chế phẩm bupivacain có thể gây ra những phản ứng không mong muốn ở người bệnh tim mạch nặng, tăng huyết áp, thiếu năng hoặc cường giáp trạng, hoặc giảm kali huyết không được điều trị. Các thuốc mê đường hô hấp gây tăng độ nhạy cảm của tim đối với các catecolamin, do đó làm tăng nguy cơ loạn nhịp nếu dùng thuốc có kèm epinephrin.

Thời kỳ mang thai

Bupivacain qua được nhau thai. Tỷ lệ nồng độ bupivacain trong nhau thai so với mẹ là 0,2 - 0,4; còn lidocain và mepivacain là 0,5 - 0,7.

Thời kỳ mang thai tăng nhạy cảm với bupivacain, vì vậy cần phải giảm nồng độ và giảm liều.

Trong sản khoa để giảm đau khi chuyển dạ, thuốc được chỉ định và sử dụng phổ biến, ít tai biến.

Thời kỳ cho con bú

Bupivacain vào được sữa mẹ, nhưng với lượng ít không gây ảnh hưởng đến con, khi mẹ dùng ở mức độ điều trị.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

Tuần hoàn: Hạ huyết áp, chậm nhịp tim khi gây tê tuy sống.

Hiem gặp, ADR <1/1 000

Toàn thân: Các phản ứng dị ứng, trường hợp nặng gây sốc phản vệ

Tuần hoàn: Suy cơ tim, suy tâm thu do quá liều.

Thần kinh trung ương: Mất ý thức và co giật do quá liều.

Tác dụng không mong muốn về thần kinh như dị cảm, yếu cơ và rối loạn chức năng bàng quang cũng có khi xảy ra nhưng hiếm.

Những tai biến do quá liều có thể gặp trong trường hợp không may tiêm phái động mạch đưa máu tới não khi gây tê vùng họng như: cắt amidan, phong bế hạch sao hoặc trường hợp tiêm phái một động mạch nhỏ ở nửa trên của cơ thể khiến bupivacain đi ngược dòng lên não. Những trường hợp nói trên đều có nguy cơ gây ra các triệu chứng thuộc hệ thần kinh trung ương, co giật, ngay cả ở liều thấp.

Với tổng liều sử dụng cao cũng có nguy cơ gặp tai biến về hệ thần kinh trung ương, nhưng tác dụng không mong muốn về tim mạch thường gặp nhiều hơn. Khi vô ý tiêm phái tĩnh mạch, các triệu chứng về thần kinh trung ương có thể xảy ra như: Kích động, vật vã, "trạng thái say rượu", ù tai, tê cứng lưỡi và môi, hoa mắt, chóng mặt, nói ngọng, cảm giác chẹn ở ngực, rung cơ cục bộ. Những triệu chứng này được coi là triệu chứng báo động về độc tính và phải ngừng tiêm ngay, nếu tiếp tục sử dụng sẽ dẫn đến mất ý thức, co giật và úc chế hô hấp toàn bộ.

Những tai biến về tim mạch xảy ra chậm khi dùng quá liều. Song nếu tiêm nhanh một liều lớn vào tĩnh mạch sẽ có thể đưa một lượng lớn thuốc vào mạch vành, gây nguy cơ suy cơ tim nặng dẫn đến suy tim thu.

Gây tê tuy sống, ngoài màng cứng cũng thường gây phong bế hệ giao cảm, hậu quả sẽ là hạ huyết áp và chậm nhịp tim.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Xem hướng dẫn về liều lượng và cách xử trí quá liều.

Cần xử trí kiêm trì.

Dùng dung dịch lipid (intralipid).

Liều lượng và cách dùng

Phải có sẵn phương tiện hô hấp và tuần hoàn

Cần hết sức thận trọng để tránh vô ý tiêm vào tĩnh mạch, vì vậy, trước mỗi lần tiêm bắt buộc phải có động tác hút thử, nếu thấy bom tiêm có máu phải chọn một vị trí khác để tiêm.

Để gây tê ngoài màng cứng, trước tiên nên tiêm một liều thử 3 - 5 ml bupivacain loại có epinephrin, nếu không may tiêm phái mạch máu sẽ phát hiện được ngay nhờ tăng nhịp tim do epinephrin. Trong trường hợp này nên ngừng tiêm và thử lại ở chỗ khác. Sau liều thử ít nhất 5 phút cần hỏi chuyện người bệnh và kiểm tra lại nhịp tim. Thủ hút lại một lần nữa trước khi tiêm toàn bộ liều thuốc với tốc độ chậm 20 - 25 mg/phút. Tiếp tục hỏi chuyện bệnh nhân và kiểm tra mạch, nếu thấy có triệu chứng nhiễm độc nhẹ, nên ngừng tiêm ngay.

Liều dùng:

Gây tê thẩm: Người lớn dùng dung dịch 0,25% liều tối đa 150 mg (60 ml).

Phong bế thần kinh ngoại vi: 5 ml dung dịch 0,25% (12,5 mg) hoặc 5 ml dung dịch 0,5% (25 mg). Liều tối đa 150 mg.

Phong bế thần kinh giao cảm: 20 - 50 ml dung dịch 0,25% (50 - 125 mg). Tối đa 150 mg.

Để phẫu thuật vùng hàm trên và hàm dưới trong nha khoa: Tiêm 1,8 - 3,6 ml dung dịch 0,5% có epinephrin bitartrat 1/200 000, nếu cần tiêm nhắc lại sau mỗi 2 - 10 phút, nhưng liều tổng cộng không quá 18 ml dung dịch (90 mg).

Trong phẫu thuật mắt, gây tê hậu nhãn cầu: Tiêm 2 - 4 ml dung dịch 0,75% (15 - 30 mg).

Gây tê ngoài màng cứng vùng thắt lưng:

Trong phẫu thuật: Tiêm 10 - 20 ml dung dịch 0,25% (25 - 50 mg); hoặc 10 - 20 ml dung dịch 0,5% (50 - 100 mg) khi cần giãn cơ; hoặc 10 - 20 ml dung dịch 0,75% (75 - 150 mg) khi cần giãn cơ nhiều.

Khi chuyển dạ, để giảm đau: Tiêm 6 - 12 ml dung dịch 0,25% (15 - 30 mg); hoặc 6 - 12 ml dung dịch 0,5% (30 - 60 mg).

Phong bế vùng đuôi (khoang cứng):

Trong phẫu thuật: Tiêm 15 - 30 ml dung dịch 0,25% (37,5 -

75 mg); hoặc khi cần giãn cơ tiêm 15 - 30 ml dung dịch 0,5% (75 - 150 mg).

Khi chuyển dạ, để giảm đau: Tiêm 10 - 20 ml dung dịch 0,25% (25 - 50 mg); hoặc 10 - 20 ml dung dịch 0,5% (50 - 100 mg).

Gây tê tủy sống: Không được dùng loại có epinephrin. Thường dùng dung dịch 0,75% trong glucose 8,25%.

Phẫu thuật chi dưới và vùng chậu: 1 ml (7,5 mg).

Phẫu thuật bụng dưới: 1,6 ml (12 mg).

Phẫu thuật mổ tử cung: 1 - 1,4 ml (7,5 10,5 mg).

Để giảm đau khi chuyển dạ với âm đạo bình thường: 0,8 ml (6 mg).

Lưu ý: Nên giảm liều đối với trẻ em, người già và những người mắc bệnh tim hoặc gan.

Tương tác thuốc

Tránh dùng bupivacain có epinephrin với các thuốc ức chế MAO hay thuốc chống trầm cảm 3 vòng vì có thể gây tăng huyết áp nặng và kéo dài.

Có thể gây tăng huyết áp nặng và kéo dài, đồng thời gây tai biến mạch máu não khi dùng kết hợp bupivacain với các thuốc co mạch và thúc đẩy nhóm cựa lúa mạch.

Có thể gây giảm hoặc đảo ngược tác dụng của epinephrin khi dùng kết hợp với phenothiazin và butyrophenon.

Gây tăng thêm độc tính của bupivacain khi dùng với các thuốc chống loạn nhịp nhóm I như tocainid.

Nên thận trọng khi dùng bupivacain ở người đang dùng thuốc chống loạn nhịp có tác dụng gây tê tại chỗ như lidocain vì có thể gây tăng độc tính.

Có thể có hiện tượng loạn nhịp tim nặng nếu dùng bupivacain chung các thuốc co mạch ở người đang hoặc đã dùng cloroform, halothan, cyclopropan, triclorethylen.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản các dung dịch bupivacain ở 15 - 30 °C. Tránh để đông lạnh. Thuốc có epinephrin phải tránh ánh sáng.

Chỉ dùng một lần sau khi mở ống thuốc.

Thuốc màu vàng nhạt. Không được dùng nếu dung dịch có màu hồng nhạt hoặc xám màu hoặc có túa.

Quá liều và xử trí

Co giật toàn thân được xử trí bằng oxy và hô hấp hỗ trợ. Tăng cường thông khí có thể làm giảm mạnh độc tính. Có thể tiêm tĩnh mạch và tiêm nhắt lại những liều nhỏ barbiturat có thời gian tác dụng ngắn như thiopenthal 50 - 150 mg hoặc diazepam 5 - 10 mg. Cũng có thể dùng suxamethonium nhưng chỉ có các thầy thuốc chuyên khoa gây mê mới được quyền chỉ định.

Suy tuần hoàn được xử trí bằng cho thở oxy, đặt đầu thấp, cho thuốc cường giao cảm, truyền dịch. Trường hợp vô tâm thu hoặc rung thất, cần phải được hồi sức tích cực, kéo dài, phải cho thêm epinephrin và natri hydrocarbonat càng sớm càng tốt.

Thông tin qui chế

Bupivacain hydrochlorid 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

Bucarvin; Bupitroy; Bupitroy Heavy; Bupivacaine Spinal; Buvac Heavy; Dexcain; Hemasite; Marcaine Spinal; Marcaine Spinal Heavy; Tykacin Inj.

BUPRENORPHIN

Tên chung quốc tế: Buprenorphine.

Mã ATC: N02AE01, N07BC01.

Loại thuốc: Thuốc giảm đau opioid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên ngâm dưới lưỡi: 200 microgam; 400 microgam buprenorphin (dạng muối hydroclorid).

Thuốc tiêm: 300 microgam buprenorphin trong 1 ml (dạng muối hydroclorid).

Miếng dán giải phóng thuốc qua da: 35 - 52,5 - 70 microgam/giờ trong 96 giờ; 5 - 10 - 20 microgam/giờ trong 7 ngày.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Buprenorphin là thuốc giảm đau opioid, có tính chất chủ vận và đối kháng hỗn hợp với opioid. Thuốc có tác dụng chủ vận từng phần trên receptor μ trong hệ thần kinh trung ương và các mô ngoại biên, trong khi tác dụng trên receptor κ và δ chưa được xác định rõ. Một số bằng chứng cho thấy, thuốc có tác dụng đối kháng trên receptor κ ở ngoại vi. Thuốc có tác dụng giảm đau và các tác dụng khác trên thần kinh trung ương tương tự morphin về tính chất. Khi tiêm bắp, khoảng 0,4 mg buprenorphin giảm đau tương đương 10 mg morphin. Thời gian giảm đau thay đổi nhưng thường dài hơn morphin. Buprenorphin cũng gây hiện tượng lệ thuộc thuốc nhưng thấp hơn các chất chủ vận opioid như morphin. Khi ngừng dùng buprenorphin, triệu chứng cai thuốc xuất hiện chậm sau 2 ngày đến 2 tuần và biểu hiện không nặng như morphin.

Buprenorphin có ái lực cao, gắn kết chậm và tách chậm khỏi receptor μ có thể lý giải cho việc tác dụng của thuốc xuất hiện tương đối chậm nhưng kéo dài và phần nào hạn chế được khả năng lệ thuộc thuốc về thể chất.

Hoạt tính chủ vận và đối kháng trên receptor opioid của buprenorphin liên quan đến liều. Khi tiêm dưới da, với mức liều đến 1 mg, buprenorphin có hiệu lực giảm đau; với liều trên 1 mg, hoạt tính chủ vận của thuốc giảm xuống và hoạt tính đối kháng chiếm ưu thế. Khi tiêm bắp, hoạt tính đối kháng opioid của buprenorphin xuất hiện chủ yếu ở mức liều trên 0,8 mg. Hoạt tính đối kháng morphin của buprenorphin tương đương hoặc cao hơn đến gấp 3 lần so với naloxon. Trên một số người bệnh nghiện opioid, buprenorphin gây triệu chứng cai thuốc từ mức nhẹ đến trung bình. Trên người bệnh đang trong trị liệu dài ngày bằng buprenorphin, tiêm dưới da liều đơn morphin lên đến 120 mg, buprenorphin vẫn có khả năng ức chế tác dụng của morphin.

Các opioid tác dụng ngắn khi dùng lặp lại sẽ dẫn đến những thay đổi về sinh lý thần kinh ở cấp độ tế bào và phân tử, bao gồm động học receptor, tín hiệu qua màng, dẫn truyền sau synap và các chất truyền tin nội bào dẫn đến sự phụ thuộc về thể chất và nghiện thuốc. Các opioid tác dụng dài như methadon, buprenorphin gây dung nạp chéo trên receptor opioid, vì thế ngăn ngừa được triệu chứng cai thuốc và cạnh tranh vị trí gắn trên receptor nên ức chế được tác dụng của các opioid khác. Hiện nay ở nhiều nước buprenorphin được dùng để điều trị phụ thuộc opioid, dùng buprenorphin và buprenorphin kết hợp với naloxon đặt dưới lưỡi với liều buprenorphin hằng ngày 12 - 16 mg.

Có thể dự phòng ức chế hô hấp và những tác dụng khác của buprenorphin bằng cách cho dùng trước naloxon, nhưng dù với liều cao, naloxon không đảo ngược được tác dụng ức chế hô hấp và các tác dụng khác nói trên khi chúng đã xảy ra, có thể do buprenorphin tách rất chậm khỏi các thụ thể opioid. Vì có ít tác dụng với tim mạch và không gây phản ứng kiếu phản vệ như

morphin, buprenorphin có thể an toàn hơn morphin khi dùng làm thuốc giảm đau cho người suy giảm chức năng tim được phẫu thuật tim mạch.

Dược động học

Buprenorphin được hấp thu tương đối tốt qua hầu hết các đường dùng thuốc; xấp xỉ 40 - 90% liều dùng được hấp thu sau khi tiêm bắp và 55% khi ngâm dưới lưỡi. Sau khi tiêm bắp, buprenorphin nhanh chóng đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương. Khi đặt dưới lưỡi, thuốc được hấp thu qua niêm mạc miệng và đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau 90 phút. Khi dùng dưới dạng miếng dán, thuốc hấp thu qua da, đạt nồng độ hiệu quả tối thiểu trong 12 đến 24 giờ và đạt nồng độ đỉnh sau khoảng 60 giờ. Tuy nhiên, chưa đủ dữ liệu về mối tương quan giữa nồng độ thuốc trong huyết tương với tác dụng giảm đau. Thời gian giảm đau do buprenorphin có thể bị ảnh hưởng bởi tuổi, hơi dài hơn ở người cao tuổi. Sau khi tiêm một liều 0,15 - 0,6 mg buprenorphin, tác dụng giảm đau thường xuất hiện trong vòng 10 - 30 phút, đạt mức tối đa trong vòng 60 phút. Sau khi tiêm bắp hoặc tĩnh mạch một liều 0,2 - 0,3 mg, thời gian giảm đau trung bình dài 6 giờ.

Sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc nhanh chóng phân bố vào dịch não tủy (trong vòng vài phút) với nồng độ xấp xỉ 15 - 25% trong huyết tương. Thể tích phân bố sau khi tiêm tĩnh mạch ở người lớn là 97 lít/kg. Khoảng 96% buprenorphin gắn với protein huyết tương, chủ yếu gắn với α và β-globulin. Thuốc qua được nhau thai và được chuyển hóa tại gan thông qua phản ứng oxi hóa bởi cytocrom P₄₅₀ isoenzym CYP3A4 thành chất chuyển hóa có tác dụng được lý là N-dealkylbuprenorphin (norbuprenorphin). Cả buprenorphin và norbuprenorphin đều liên hợp với glucuronic. Khi dùng qua đường uống, buprenorphin có chuyển hóa bước đầu qua gan. Có bằng chứng cho thấy thuốc có chu trình gan ruột. Khi tiêm tĩnh mạch, nửa đời trong huyết tương của thuốc khoảng từ 1,2 đến 7,2 giờ. Khi đặt dưới lưỡi hay dùng dạng miếng dán, nửa đời thải trừ kéo dài từ 20 đến 36 giờ hoặc hơn. Buprenorphin và chất chuyển hóa thải trừ qua phân và nước tiểu. Buprenorphin thải trừ chủ yếu qua phân dưới dạng không đổi. Một lượng nhỏ norbuprenorphin cũng được tìm thấy qua đường này, nhưng đường thải trừ chính của chất chuyển hóa là qua nước tiểu. Sau khi tiêm bắp buprenorphin với liều 2 microgam/kg, xấp xỉ 70% liều dùng thải trừ qua phân và 27% thải trừ qua nước tiểu trong vòng 7 ngày. Đối với trẻ em, độ thanh thải của thuốc tăng hơn người lớn nên có thể phải giảm khoảng cách đưa liều. Sau khi tiêm tĩnh mạch liều 0,6 mg, khoảng 30% liều được bài tiết qua nước tiểu trong vòng 7 ngày.

Chỉ định

Giảm đau vừa và nặng sau mổ trong nhiều loại phẫu thuật.
Giảm đau vừa và nặng do ung thư, đau dây thần kinh tam thoá, chấn thương do tai nạn, sỏi niệu quản và nhồi máu cơ tim.

Chống chỉ định

Quá mẫn với buprenorphin hoặc với bất cứ thành phần nào của dạng thuốc.

Thận trọng

Cần chú ý nguy cơ úc chế hô hấp. Do đó phải sử dụng buprenorphin thận trọng cho người có tổn thương phổi hoặc suy giảm chức năng hô hấp (ví dụ, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh tâm phế, giảm dự trữ hô hấp, giảm oxy huyết, tăng carbon dioxyd huyết, úc chế hô hấp có từ trước) hoặc người đang dùng đồng thời thuốc úc chế hô hấp khác. Sử dụng thận trọng ở người giảm năng tuyển giáp, phù niêm, thiểu năng vỏ tuyến thượng thận (ví dụ, bệnh Addison), suy thận nặng, người cao tuổi hoặc suy yếu, và ở người ngộ độc rượu cấp, cuồng sảng rượu cấp, loạn tâm thần nhiễm độc, gù vẹo cột sống, phì đại tuyến tiền liệt, hoặc hẹp niệu đạo.

Sử dụng thận trọng buprenorphin cho người suy giảm hệ thần kinh trung ương. Vì buprenorphin có thể làm tăng áp suất dịch não tủy, phải dùng thận trọng cho người có chấn thương sọ não, thương tổn nội sọ, hoặc những bệnh mà áp suất nội sọ có thể tăng. Vì có tác dụng gây co đồng tử và làm thay đổi mức độ ý thức, buprenorphin có thể ảnh hưởng đến sự đánh giá người bệnh.

Vì thuốc được chuyển hóa ở gan (tác dụng của buprenorphin có thể tăng và/hoặc kéo dài trong người bệnh suy gan) nên phải sử dụng thận trọng trong suy gan nặng. Khi điều trị phụ thuộc opioid bằng buprenorphin, nên kiểm tra chức năng gan trước và định kì trong quá trình dùng thuốc.

Phải sử dụng thận trọng ở người bệnh ngoại trú, phải cảnh báo là buprenorphin có thể làm giảm khả năng thực hiện các hoạt động nguy hiểm cần sự tỉnh táo tâm thần hoặc khả năng phối hợp của cơ thể (ví dụ, vận hành máy móc, lái xe có động cơ).

Dùng thận trọng ở người có tiền sử nghiên chế phẩm có thuốc phiện. Khi nhiệt độ tăng, hấp thu buprenorphin từ miếng dán giải phóng thuốc qua da sẽ tăng, vì thế nên tránh để miếng dán tiếp xúc với nguồn nhiệt; bệnh nhân bị sốt hấp thu thuốc cũng tăng. Sau khi bỏ miếng dán 30 giờ, nồng độ thuốc mới giảm xuống 50%. Bệnh nhân có các tác dụng không mong muốn nên được giám sát trong suốt giai đoạn này.

Hiệu lực và tính an toàn chưa được thiết lập ở trẻ em dưới 16 tuổi đối với dạng viên và ở trẻ em dưới 2 tuổi đối với dạng thuốc tiêm.

Thời kỳ mang thai

Thuốc giảm đau tác dụng trung tâm loại morphin có thể gây úc chế hô hấp ở trẻ sơ sinh. Do đó chỉ nên dùng thuốc này khi thật cần thiết, trong những giờ trước khi đẻ. Nếu đã dùng buprenorphin, phải theo dõi hô hấp của đứa trẻ trong thời gian dài, vì nửa đời thải trừ của thuốc rất dài ở trẻ sơ sinh.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc phân bố vào sữa mẹ với lượng nhỏ, khuyến cáo không nên dùng thuốc cho người mẹ trừ khi thật cần thiết hoặc tránh không cho con bú mẹ trong khi dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Trên người nghiên thuốc phiện, buprenorphin có thể gây độc gan cấp, bao gồm tăng men gan, viêm gan vàng da, suy gan, hoại tử gan, hội chứng não gan và hội chứng gan thận. Những phản ứng này cũng có thể xảy ra khi lạm dụng buprenorphin, đặc biệt với liều cao hoặc tiêm tĩnh mạch.

Những ADR về tim mạch và ADR khác (an thần, buồn nôn, nôn, chóng mặt, ra mồ hôi, nhức đầu) của buprenorphin giống các ADR của các opioid kiềm morphin, nhưng tần suất có thể khác. Vì hội chứng cai nghiện yếu hơn, khả năng gây nghiện của buprenorphin ít hơn so với morphin.

Thường gặp, ADR > 1/100

Hệ thần kinh trung ương: Ngủ lơ mơ, úc chế hô hấp, chóng mặt, nhức đầu, buồn ngủ, hơi choáng váng, lú lẫn.

Tim mạch: Hạ huyết áp.

Hô hấp: Giảm thông khí.

Tiêu hóa: Nôn, buồn nôn, khô miệng, táo bón.

Da: Viêm da dị ứng, ngoại ban, mày đay.

Mắt: Co đồng tử.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Toát mồ hôi, phản ứng dị ứng.

Hệ thần kinh trung ương: Sảng khoái, nói líu nhíu, khó chịu, mệt mỏi, tình trạng kích động, lú lẫn.

Tim mạch: Tăng huyết áp, nhịp tim nhanh hoặc chậm, những khác thường về điện tâm đồ.

Hô hấp: Úc chế hô hấp, khó thở, chứng xanh tím, ngừng thở.

Sinh dục - niệu: Bí tiểu tiện.

Thần kinh - cơ và xương: Dị cảm.

Mắt: Nhìn mờ, khác thường về thị giác.

Hiem gấp ADR < 1/1 000

Hệ thần kinh trung ương: Trầm cảm, ảo giác.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Xử trí tác dụng không mong muốn tương tự các thuốc giảm đau opioid khác. Tuy nhiên, tác dụng của buprenorphin chỉ bị đảo ngược từng phần bởi naloxon.

Naloxon và doxapram đã được dùng để điều trị ức chế hô hấp do buprenorphin gây nên, nhưng chỉ có hiệu quả một phần và trong một số trường hợp hiếm hoàn toàn không hiệu quả. Do đó, phương pháp chủ yếu để điều trị ức chế hô hấp do buprenorphin là hô hấp hỗ trợ hoặc hô hấp nhân tạo và cho thở oxy khi cần thiết.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Buprenorphin hydrochlorid tiêm bắp hoặc tiêm chậm tĩnh mạch, ngâm dưới lưỡi và dùng dưới dạng miếng dán giải phóng hoạt chất qua da.

Liều lượng: Để giảm đau từ vừa đến nặng, buprenorphin được dùng theo tất cả các đường nêu trên. Dùng thuốc kéo dài không được khuyến cáo. Cần điều chỉnh liều buprenorphin tùy theo mức độ đau, tình trạng cơ thể người bệnh và những thuốc khác mà người bệnh đang dùng. Để giảm đau vừa và nặng, liều buprenorphin thường dùng tiêm bắp hoặc tĩnh mạch ở trẻ trên 13 tuổi và người lớn là 0,3 - 0,6 mg, cứ 6 - 8 giờ một lần. Liều ban đầu tối đa là 0,3 mg, có thể dùng nhắc lại một lần, sau 30 - 60 phút nếu cần. Phải giảm 50% liều buprenorphin ở người có tăng nguy cơ ức chế hô hấp. Phải đặc biệt thận trọng khi tiêm thuốc tĩnh mạch, nhất là khi tiêm liều ban đầu. Khi thật cần thiết phải dùng liều lên đến 0,6 mg thì chỉ nên dùng theo đường tiêm bắp và chỉ áp dụng đối với người không có nguy cơ bị ức chế hô hấp.

Để điều trị đau sau phẫu thuật, tiêm bắp liều ban đầu 0,3 mg, tiêm nhắc lại một lần sau 30 - 60 phút và rồi cứ 4 - 6 giờ tiêm một lần nếu cần.

Liều ngâm dưới lưỡi 0,2 - 0,4 mg, cứ 6 - 8 giờ một lần, giảm đau tốt. Thuốc được đặt dưới lưỡi cho đến khi tan hoàn toàn, không được nuốt viên thuốc.

Để điều trị đau mạn tính ở người trên 18 tuổi, có thể sử dụng miếng dán giải phóng hoạt chất qua da. Chuẩn liều cho từng bệnh nhân căn cứ trên việc dùng thuốc giảm đau opiat trước đó. Không dùng miếng dán để điều trị đau cấp tính. Có thể dùng tối đa 2 miếng dán nhưng nên dùng đồng thời để tránh nhầm lẫn. Với miếng dán giải phóng từ 35- 70 microgam/giờ, dùng liều khởi đầu không quá 35 microgam/giờ cho bệnh nhân chưa dùng giảm đau opioid; ở người đã dùng giảm đau opioid, liều khởi đầu dựa trên đáp ứng dùng thuốc 24 giờ trước đó. Sau 96 giờ nên thay một miếng dán mới ở một vị trí khác và tránh dán lại cùng một vị trí trong ít nhất 6 ngày. Với miếng dán giải phóng từ 5 - 20 microgam/giờ, liều khởi đầu không nên quá 5 microgam/giờ. Sau 7 ngày nên thay một miếng dán mới ở một vị trí khác và tránh dán lại cùng một vị trí trong ít nhất 3 tuần.

Trẻ em 2 tuổi trở lên, dùng liều buprenorphin 2 - 6 microgam/kg tiêm bắp hoặc tiêm chậm tĩnh mạch, cứ 6 - 8 giờ một lần; không áp dụng một khoảng cách cố định về liều cho tới khi xác định được khoảng cách thích hợp bằng quan sát người bệnh trên lâm sàng.

Tương tác thuốc

Vì buprenorphin có thể làm tăng tác dụng của các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác gồm những thuốc chủ vận của thụ thể opiat, thuốc gây mê, thuốc kháng histamin, thuốc trấn tĩnh (ví dụ, các phenothiazin), thuốc an thần và gây ngủ (ví dụ, các benzodiazepin), và rượu, nên phải sử dụng thận trọng buprenorphin và phải giảm

liều lượng các thuốc nêu dùng đồng thời.

Tránh dùng kết hợp buprenorphin với barbiturat.

Tác dụng giảm đau của buprenorphin tăng lên khi dùng đồng thời với fentanyl, droperidol hoặc naloxon.

Suy hô hấp và truy tim mạch đã xảy ra ở nhiều người bệnh đã được tiêm tĩnh mạch buprenorphin và đồng thời uống diazepam; người bệnh hồi phục sau khi điều trị bằng hô hấp hỗ trợ và tiêm tĩnh mạch doxapram. Nhịp tim chậm, ức chế hô hấp và ngủ lơ mơ kéo dài đã xảy ra sau khi tiêm tĩnh mạch buprenorphin trong khi mổ ở người bệnh đã uống lorazepam trước khi mổ. Người bệnh hồi phục sau khi điều trị bằng atropine tiêm tĩnh mạch và hô hấp hỗ trợ.

Vì các thuốc ức chế monoamin oxydase (MAO) có thể làm tăng tác dụng của các thuốc ức chế thần kinh trung ương, nên phải thận trọng khi sử dụng buprenorphin đồng thời với một thuốc ức chế MAO. Buprenorphin cũng làm tăng tác dụng của thuốc tê (ví dụ, bupivacain, mepivacain).

Dùng chung với các thuốc khác cũng có khả năng gây độc cho gan, làm tăng nguy cơ tổn thương gan.

Ketoconazol ức chế chuyển hóa buprenorphin nên làm tăng nồng độ thuốc trong huyết tương.

Các thuốc kháng virus (như ritonavir, tipranavir...) có thể gây ức chế hoặc cảm ứng CYP3A4 nên có thể tương tác với buprenorphin, làm tăng hoặc giảm nồng độ thuốc trong huyết tương.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén và thuốc tiêm buprenorphin được bảo quản tránh ánh sáng, ở nhiệt độ dưới 40 °C, tốt hơn là ở trong khoảng 15 - 30 °C. Tránh không để thuốc tiêm đóng băng.

Tương kỵ

Thuốc tiêm buprenorphin hydrochlorid tương kỵ với thuốc tiêm diazepam và lorazepam.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Triệu chứng quá liều gồm ức chế hệ thần kinh trung ương, đồng tử co nhỏ, hạ huyết áp, nhịp tim chậm, các triệu chứng về hô hấp.

Xử trí: Khi quá liều buprenorphin cấp tính, phải theo dõi cẩn thận tình trạng hô hấp và tim của người bệnh. Quan trọng nhất là lập lại sự trao đổi hô hấp đầy đủ bằng cách duy trì đường thở thông suốt và sử dụng hô hấp hỗ trợ hoặc hô hấp nhân tạo. Những biện pháp hồi sức khác, như thở oxy, tiêm truyền tĩnh mạch và thuốc tăng huyết áp cũng được dùng nếu cần. Trong điều trị quá liều buprenorphin thì doxapram và naloxon có thể có phần nào hiệu quả, nhưng đối với suy giảm hô hấp do buprenorphin thì doxapram và naloxon có thể không hiệu quả và do đó không thể dùng để điều trị ức chế hô hấp do buprenorphin; thay vào đó, hô hấp hỗ trợ hay hô hấp nhân tạo và thở oxy là cần thiết và được coi là phương pháp chính để điều trị quá liều buprenorphin.

Thông tin qui chế

Thuốc hướng tâm thần.

BUSULFAN

Tên chung quốc tế: Busulfan.

Mã ATC: L01AB01.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, loại alkyl hoá, nhóm alkyl sulfonat.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén hoặc viên bao 2 mg.

Lọ hoặc ống 10 ml (60 mg): Dung dịch 6 mg/ml trong dung môi gồm có 33% dimethylacetamid và 67% polyethylen glycol (tt/tt).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Busulfan là một thuốc alkyl hóa, có tác dụng ngăn cản sự sao chép ADN và phiên mã ARN, nên làm rối loạn chức năng của acid nucleic, và có tác dụng không đặc hiệu đến các pha của chu kỳ phân chia tế bào. Busulfan có 2 nhóm methansulfonat không bền, đính vào các đầu đối diện nhau của mạch alkyl có 4 carbon.

Trong nước, busulfan bị thủy phân, giải phóng ra các nhóm methansulfonat, và sản sinh ra các ion carbon hoạt động, có khả năng alkyl hóa ADN, nên gây độc tế bào. Busulfan có hoạt tính ức chế miễn dịch yếu.

Busulfan có tác dụng ức chế chọn lọc đến tủy xương. Với liều thấp, thuốc ức chế quá trình tạo bạch cầu hạt, và ở một mức độ ít hơn ức chế cả quá trình tạo tiểu cầu; nhưng rất ít tác dụng đến tế bào lympho. Với liều cao hơn, thuốc ức chế mạnh tủy xương. Do tính chất tác dụng chọn lọc, nên busulfan được dùng để làm nhẹ bớt các triệu chứng của bệnh bạch cầu mạn dòng tủy (lách bót to, cảm giác dễ chịu, số lượng bạch cầu giảm, huyết cầu tố tăng), nhưng bệnh không khỏi và bệnh dần dần trở nên kháng thuốc.

Busulfan có tác dụng điều trị triệu chứng bệnh bạch cầu mạn dòng tủy (CML: chronic myelogenous leukemia), kể cả CML có nhiễm sắc thể Philadelphia. Tuy nhiên, trong trường hợp CML nói chung, interferon-alpha dùng đơn độc hoặc phối hợp với cytarabin là phương pháp điều trị được lựa chọn hàng đầu và tốt hơn; còn trong trường hợp CML có nhiễm sắc thể Philadelphia, hydroxyurê là thuốc được lựa chọn tốt hơn busulfan.

Busulfan là thuốc cần thiết và được lựa chọn đầu tiên, dùng đơn độc, hoặc phối hợp với cyclophosphamid để điều trị bổ trợ, trước khi ghép tủy dị gen ở người bệnh CML.

Gần đây, các thuốc ức chế tyrosin kinase như imatinib điều trị CML có hiệu quả cao với độc tính thấp nên các thuốc hóa chất như busulfan trở thành lựa chọn thứ yếu.

Dược động học

Hiện vẫn chưa có phương pháp phân tích định lượng nồng độ busulfan và các chất chuyên hóa trong mô hoặc huyết tương. Các nghiên cứu dược động học của busulfan phải dùng busulfan đánh dấu phóng xạ (^{35}S , ^{14}C , tritium). Dược động học của busulfan tiêm và busulfan uống tương tự nhau.

Busulfan uống hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hoá. Sau khi uống thuốc được 0,5 - 2 giờ đã thấy busulfan trong tuần hoàn. Dùng busulfan tiêm tĩnh mạch cho người bệnh 0,8 mg/kg, cứ 6 giờ một lần, trong 4 ngày liên tiếp, phối hợp với cyclophosphamid trước khi ghép tế bào gốc tạo máu dị gen, nồng độ đỉnh trong huyết tương 1,222 nanogam/ml (496 - 1,684 nanogam/ml) và diện tích dưới đường cong AUC khoảng 1,167 micromol.phút (556 - 1,673 micromol.phút).

Busulfan có phân tử nhỏ và吸收 mờ nên dễ dàng qua hàng rào máu - não và được phân bố vào dịch não tủy với nồng độ xấp xỉ bằng nồng độ trong huyết tương. Khoảng 32% busulfan liên kết không đảo ngược với protein huyết tương. Còn chưa biết thuốc có tiết được vào sữa hay không.

Dùng busulfan tiêm tĩnh mạch cho người bệnh 0,8 mg/kg, cứ 6 giờ một lần trong 4 ngày, phối hợp với cyclophosphamid trước khi ghép tế bào gốc tạo máu dị gen, độ thanh thải là 2,52 ml/phút/kg (1,49 - 4,31 ml/phút/kg). Độ thanh thải busulfan ở trẻ em cao hơn ở người lớn. Khả dụng sinh học của busulfan ở trẻ em thấp hơn ở người lớn. Khả dụng sinh học của busulfan uống thay đổi nhiều theo cá thể, nhất là ở trẻ em.

Busulfan bị chuyển hóa mạnh và nhanh chóng được thải khỏi huyết tương. Ở người lớn, nửa đời thải trừ của busulfan sau khi uống vào khoảng 2,6 giờ. Busulfan được chuyển hóa mạnh ở gan, chủ yếu bởi liên hợp với glutation rồi sau đó liên hợp này bị oxy hóa ở gan. Đã có ít nhất 12 chất chuyển hóa được phân lập, trong đó có acid methansulfonic và 3-hydroxytetrahydrothiophen-1,1-dioxyd là những chất không độc đối với tế bào.

Busulfan thải trừ chậm qua nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa. Khoảng 30 - 60% liều dùng được thải trừ trong vòng 48 giờ; không quá 2% được bài tiết theo nước tiểu dưới dạng không thay đổi trong vòng 24 giờ. Lượng thuốc được đào thải qua phân không đáng kể. Do busulfan ít tan trong nước và được chuyển hóa nhanh nên thẩm tách máu chỉ lấy được một lượng nhỏ busulfan chưa bị biến đổi.

Chỉ định

Bệnh bạch cầu mạn dòng tủy (để làm giảm bệnh); sử dụng phối hợp với cyclophosphamid để chuẩn bị trước khi ghép tủy.

Xơ hóa tủy xương, tăng hồng cầu vô căn, tăng tiểu cầu.

Chóng chỉ định

Bệnh bạch cầu mạn dòng tủy đã kháng busulfan trong lần điều trị trước.

Không dùng busulfan khi chưa chẩn đoán đúng là bị các bệnh ghi trong phần chỉ định.

Mẫn cảm với busulfan hoặc các thành phần khác có trong thuốc.

Thận trọng

Busulfan có độc tính cao, chỉ số điều trị thấp, đáp ứng điều trị thường không xảy ra nếu không gây độc. Do đó, chỉ được dùng thuốc khi có thầy thuốc chuyên khoa ung thư chỉ định điều trị và theo dõi trong quá trình điều trị.

Người tiêm thuốc và thao tác với thuốc phải được huấn luyện, đặc biệt là trong ghép tế bào gốc tạo máu, và biết xử trí khi người bệnh bị giảm nặng các huyết cầu.

Người bệnh dùng thuốc dễ bị suy tủy, dẫn đến nhiễm khuẩn và xuất huyết. Vì các tai biến này có thể dẫn đến tử vong, cần hướng dẫn người bệnh phải báo ngay cho thầy thuốc nếu thấy sốt, đau họng, chảy máu bất thường, người bầm tím hoặc thiếu máu.

Trước và trong khi điều trị, cần xét nghiệm máu định kỳ (như hemoglobin hoặc hematocrit; bạch cầu và công thức bạch cầu, tiểu cầu) ít nhất mỗi tuần một lần.

Nếu điều trị với liều cao thì phải xét nghiệm tế bào máu và chức năng gan hàng ngày.

Vì tác dụng ức chế tối đa tủy xương xảy ra chậm, nên phải ngừng thuốc tạm thời hoặc giảm liều khi có dấu hiệu đầu tiên của ức chế tủy xương. Trong một số trường hợp, xét nghiệm tủy xương có thể cần cùng với xét nghiệm máu. Quyết định về thay đổi liều hoặc tiếp tục dùng thuốc phải dựa vào kết quả xét nghiệm máu. Không được dùng busulfan khi không có điều kiện xét nghiệm máu ít nhất tuần một lần.

Dùng busulfan, phải thật thận trọng với người bệnh có tủy xương đã có tổn hại, do trước đây đã dùng thuốc gây ức chế tủy xương, hoặc liệu pháp tia xạ, hoặc tủy xương đang giai đoạn phục hồi.

Ngoài độc tính cao với máu và phổi, cần hướng dẫn người bệnh biết các tai biến khác, để nếu xảy ra, phải báo ngay cho thầy thuốc biết như yếu đột ngột, mệt mỏi bất thường, chán ăn, giảm cân, buồn nôn và nôn, xạm da kèm hội chứng suy mòn, hoặc hội chứng kiệu Addison.

Người bị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy thường có tăng acid uric huyết, cần phải điều trị trước khi dùng busulfan (bù đủ nước và dùng allopurinol).

Khi dùng busulfan liều cao, cần đề phòng cơn co giật, nhất là ở người có tiền sử động kinh, chấn thương sọ não, bằng cách cho dùng các thuốc nhóm benzodiazepin.

Cần thông báo cho người bệnh biết các tai biến khác có thể xảy ra như vô sinh, mất kinh, tăng sắc tố da, quá mẫn, khô da và niêm mạc, đục thủy tinh thể. Busulfan cũng có thể gây đột biến và gây ung thư.

Những người bệnh bị bệnh thiếu máu Cooley (hoặc thiếu máu Địa trung hải) dễ bị tử vong khi dùng phối hợp busulfan với cyclophosphamid do bị chèn ép tim. Đau bụng và nôn là những biểu hiện trước khi xảy ra chèn ép tim.

Với trẻ em, tính an toàn và hiệu quả của busulfan tiêm chưa xác định được, nên không khuyến cáo dùng cho trẻ em. Busulfan uống đáp ứng kém với bệnh bạch cầu mạn dòng tuy typ “thanh thiếu niên”. Bệnh này thường xảy ra ở trẻ em không có nhiễm sắc thể Philadelphia. Liều dùng có thể được áp dụng như liều người lớn tính theo cân nặng.

Với người cao tuổi, tính an toàn và hiệu quả của busulfan còn chưa xác định được. Trong nghiên cứu lâm sàng giai đoạn II, dùng busulfan tiêm như một thành phần trong phác đồ điều trị trước khi cấy ghép tế bào gốc tạo máu dị gen, thấy 5 trong số 61 người bệnh trên 55 tuổi (57 - 64 tuổi) đều có kết quả.

Thời kỳ mang thai

Busulfan gây tổn hại cho thai khi dùng cho phụ nữ mang thai. Nếu có thể, nên tránh dùng thuốc khi mang thai, đặc biệt trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Cần có biện pháp tránh thai, khi có vợ hoặc chồng đang điều trị busulfan.

Dimethylacetamid là dung môi thường được dùng để pha thuốc busulfan tiêm, cũng có thể gây tổn hại cho thai khi dùng cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết busulfan có bài tiết được vào sữa mẹ không. Nhưng do thuốc có thể gây tai biến rất nặng cho trẻ, nên cần xem xét để quyết định, hoặc là không dùng thuốc, hoặc nếu dùng thuốc thì phải ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Busulfan rất độc. Thủ lâm sàng trên 61 người bệnh bị các thể ung thư máu khác nhau, được ghép tế bào gốc tạo máu dị gen mà trong phác đồ có busulfan tiêm. Tỷ lệ tử vong: tử vong 2 (3,3%) trong vòng 28 ngày sau khi cấy ghép và thêm 6 tử vong (9,8%) từ ngày 29 đến ngày 100 sau khi cấy ghép.

Thường gặp, ADR > 1/100 (đa số trên 50% đến 100%).

Máu: Suy tủy (gần 100%), giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu, dẫn đến nhiễm khuẩn, viêm phổi. Ức chế tủy xương có thể kéo dài rất lâu hoặc không hồi phục được.

Tiêu hóa: Buồn nôn và nôn (gần 100%), viêm miệng, ỉa chảy hoặc táo bón, chán ăn, đau bụng, khó tiêu; tỷ lệ thấp hơn là tắc ruột, khô miệng, trưởng bụng, viêm tuy, viêm thực quản, nôn ra máu. Busulfan uống, tai biến cũng như loại tiêm, nhưng mức độ thấp hơn; ngoài ra, còn khô nứt môi, viêm niêm mạc miệng, viêm lưỡi.

Thần kinh: Chóng mặt, nhìn mờ, mất ý thức, máy cơ, cơn giật rung cơ, co giật, mất ngủ, lo âu, nhức đầu, chóng mặt, trầm cảm, lú lẫn, ảo giác, ngủ lịm, mê sảng. Busulfan uống liều cao cũng gây ra các tai biến như trên.

Da: Tăng sắc tố da.

Gan: Bệnh tắc tĩnh mạch gan, thường do busulfan phối hợp với cyclophosphamid hoặc thuốc chữa ung thư khác trước khi ghép tủy xương, có thể dẫn đến tử vong. Ngoài ra, vàng da ứ mật, xơ hóa gan, teo té bào gan, hoại tử gan, tăng bilirubin, tăng ALT, tăng phosphatase kiềm.

Thận và chuyển hoá: Tăng acid uric huyết, bệnh thận do acid uric, sỏi thận, suy thận cấp, hội chứng giống suy tủy thận kiệu Addison, nhưng không có dấu hiệu sinh hóa suy tủy thận; tăng glucose huyết, giảm magnesi huyết, kali huyết, calci huyết, phosphat huyết và natri huyết; tăng creatinin, tăng urê huyết; giảm niệu, huyết niệu và khó đái; viêm bàng quang xuất huyết.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Phổi và hô hấp: Hội chứng “phổi do busulfan” (loạn sản phổi phế quản, kèm xơ phổi kẽ lan tỏa). Ngoài ra, còn khó thở, ho, hen, thở sâu nhanh; viêm mũi, chảy máu mũi, viêm họng. Tỷ lệ thấp hơn có xẹp phổi, tràn dịch phổi, viêm xoang, ho ra máu.

Tim mạch: Chèn ép tim dẫn đến tử vong xảy ra ở một số trường hợp bệnh nhi bị thalassemia được dùng busulfan phối hợp cyclophosphamid chuẩn bị cho ghép tủy, xơ màng trong tim, nhịp tim nhanh, huyết khối, tăng hoặc hạ huyết áp, loạn nhịp tim, rung nhĩ, ngoại tâm thu thất, suy thất trái, tràn dịch màng ngoài tim.

Miễn dịch: Bệnh do ghép dẫn đến tử vong khi dùng busulfan trong phác đồ điều trị bổ trợ trước khi cấy ghép tế bào gốc tạo máu dị gen.

Da: Phát ban, ngứa, phản ứng dị ứng, rụng tóc, biến màu da, trứng cá, viêm da tróc vảy. Viêm và đau ở chỗ tiêm.

Mắt: Đục thủy tinh thể.

Thần kinh: co giật nếu dùng liều cao.

Xương - cơ: Đau lưng, đau cơ, đau khớp, nhược cơ.

Giảm khả năng sinh sản, giảm chức năng sinh dục.

Đột biến, ung thư: Sai lạc nhiễm sắc thể, ung thư thứ phát.

Khác: Sốt, suy nhược, rối loạn thính giác, vú to ở đàn ông, nắc, loạn sản tế bào.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu huyết cầu giảm nặng, phải ngừng thuốc. Sự phục hồi sau ngừng thuốc thường chậm hơn so với các thuốc alkyl hóa khác, có thể kéo dài 1 tháng đến 2 năm. Vì vậy, nếu loại huyết cầu nào giảm nhiều, thì phải truyền loại huyết cầu đó. Phải xét nghiệm, đếm tế bào máu hàng ngày cho đến khi phục hồi. Phải điều trị tích cực chống nhiễm khuẩn.

Để phòng ngừa co giật, nhất là người bệnh đã có tiền sử co giật, hoặc bị chấn thương ở đầu, hoặc đã dùng thuốc gây co giật, cần dùng thuốc chống co giật như phenytoin.

Để tránh bệnh tắc tĩnh mạch gan, đe dọa đến tính mạng người bệnh trong phác đồ điều trị trước khi ghép tế bào gốc tạo máu, cần xét nghiệm phosphatase kiềm, bilirubin, AST, ALT khi dùng busulfan và xét nghiệm hàng ngày từ khi ghép cho đến ngày thứ 28 để phát hiện sớm độc với gan. Các yếu tố nguy cơ bị tắc tĩnh mạch gan là khi tổng liều busulfan vượt quá 16 mg/kg, hoặc dùng phối hợp với các thuốc alkyl hóa khác, hoặc trước đó đã dùng liệu pháp tia xạ, đã dùng hóa trị liệu 3 lần trở lên, hoặc đã ghép tủy trước đó.

Khi thấy có biểu hiện bệnh thận do acid uric, sỏi thận, suy thận cấp, cảm bù đú dịch, kiềm hóa nước tiểu và dùng chất ức chế xanthin oxidase như allopurinol.

Khi phát hiện có dấu hiệu đầu tiên của hội chứng “phổi do busulfan”, phải ngừng thuốc ngay. Có thể dùng corticosteroid, hô hấp nhân tạo; chưa có phương pháp điều trị đặc hiệu.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc có thể uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch.

Pha chế dung dịch busulfan tiêm truyền và cách sử dụng:

Không được tiêm tĩnh mạch trực tiếp busulfan trong ống tiêm hoặc lọ, mà phải pha loãng để truyền tĩnh mạch. Dùng dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% để pha loãng busulfan đến nồng độ khoảng 0,5 mg/ml. Mỗi ống tiêm busulfan đều được cung cấp một cái lọc nylon có lỗ lọc 5 micromét.

Trước khi pha, phải tính thể tích dung dịch busulfan cần dùng. Phải hút dung dịch busulfan qua bộ phận lọc đã được cung cấp, lấy đúng bằng thể tích dung dịch busulfan đã tính. Dùng một kim tiêm mới, bơm dung dịch thuốc vào một túi truyền hoặc một bơm truyền tĩnh mạch đã có sẵn thể tích dịch pha loãng cũng đã được tính toán. Phải bơm dung dịch thuốc vào dịch pha loãng, không được bơm dung dịch pha loãng vào dung dịch thuốc. Dịch truyền busulfan đã pha loãng phải lắc trộn kỹ để đảm bảo thuốc trộn đều.

Người pha thuốc, truyền thuốc và thao tác với thuốc phải được huấn luyện, phải đeo găng bảo vệ, mặc quần áo bảo hộ, đeo kính, đeo khẩu trang trong khi sử dụng thuốc. Phải có tủ hốt (hood) an toàn để pha thuốc.

Khi thuốc tiếp xúc với da sẽ gây phản ứng trên da. Nếu không may, thuốc dính vào da hoặc niêm mạc, cần phải rửa ngay thật kỹ với nhiều nước.

Lọ hoặc ống busulfan tiêm và các dung dịch thuốc đã pha loãng phải luôn luôn kiểm tra bằng mắt thường, nếu có kết tủa, vẫn đặc hoặc đổi màu thì phải vứt bỏ.

Dung dịch busulfan đã pha loãng nên được truyền qua một cathete tĩnh mạch trung tâm, bằng một bơm truyền có điều khiển tốc độ để truyền trong 2 giờ. Trước và sau mỗi lần truyền dung dịch busulfan phải truyền khoảng 5 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%.

Liệu dùng:

Điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy có ghép tế bào gốc tạo máu dị gen:

Khi dùng phối hợp với cyclophosphamid trước khi ghép tế bào gốc tạo máu dị gen, liều khuyến cáo của busulfan tiêm tĩnh mạch mỗi lần là 0,8 mg/kg trọng lượng lý tưởng hoặc trọng lượng thực của cơ thể (dùng trọng lượng nào thấp hơn), cứ 6 giờ một lần, trong 4 ngày liên tiếp (tổng cộng là 16 lần).

Đối với người béo phì, liều busulfan phải tính dựa vào trọng lượng cơ thể lý tưởng có điều chỉnh (bằng trọng lượng lý tưởng cộng với 0,25 lần của hiệu số giữa trọng lượng thực trừ trọng lượng lý tưởng của cơ thể).

Tất cả mọi người bệnh cần dùng trước phenytoin để phòng ngừa các cơn co giật. Ngoài ra, mọi người bệnh đều phải dùng thuốc chống nôn, trước khi tiêm busulfan liều đầu tiên và theo một phác đồ nhất định trong suốt quá trình tiêm busulfan.

Cyclophosphamid mỗi ngày dùng liều 60 mg/kg truyền tĩnh mạch trong 1 giờ, dùng 2 ngày liền, bắt đầu 6 giờ sau liều tiêm busulfan lần thứ 16. Sau 2 ngày tiêm cyclophosphamid, nghỉ 1 ngày, rồi ghép tủy.

Khi dùng busulfan uống như một thành phần trong phác đồ điều trị trước khi cấy ghép tế bào gốc tạo máu dị gen, liều busulfan là 4 mg/kg mỗi ngày trong 4 ngày.

Liều khuyên dùng tiêm tĩnh mạch dựa trên cân nặng áp dụng cho trẻ em đến 17 tuổi được ghép tủy: Dưới 9kg: 1mg/kg; từ 9 đến 16 kg: 1,2 mg/kg; từ 16 đến 23 kg: 1,1 mg/kg; từ 23 đến 34 kg: 950 microgam/kg; trên 34 kg: 800 microgam/kg. Cách 6 giờ dùng 1 liều trong bốn ngày để đạt tổng số là 16 liều busulfan được pha loãng và truyền tĩnh mạch. Chỉ dùng cyclophosphamid hoặc melphalan sau liều busulfan cuối cùng ít nhất là 24 giờ.

Điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy theo hóa trị liệu thông thường:

Liều busulfan uống phải tùy theo từng cá thể dựa vào đáp ứng lâm sàng, huyết học và sự dung nạp thuốc của người bệnh để thu được kết quả điều trị tối ưu với tai biến tối thiểu.

Để điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy, liều thường dùng cho người lớn của busulfan là 4 - 8 mg mỗi ngày, nhưng giới hạn dùng thường thay đổi nhiều tùy theo người bệnh (1 - 12 mg mỗi ngày).

Nếu tính liều theo trọng lượng cơ thể thì dùng liều 0,06 mg/kg hoặc 1,8 mg/m².

Một số thầy thuốc khuyến cáo dùng liều 0,065 - 0,1 mg/kg mỗi ngày. Nếu dùng liều trên 4 mg mỗi ngày, số lượng bạch cầu sẽ giảm nhanh, nhưng chỉ nên dùng khi bệnh nặng. Liều cao hơn sẽ làm tăng nguy cơ bất sản tủy xương.

Số lượng bạch cầu giảm thường không thấy trong 10 - 15 ngày điều trị đầu tiên, thậm chí có thể còn tăng trong giai đoạn này, đây không phải do kháng thuốc, cũng không được tăng liều.

Số lượng bạch cầu có thể còn tiếp tục giảm sau hơn 1 tháng ngừng thuốc; vì vậy, cần ngừng busulfan khi số lượng bạch cầu giảm đến xấp xỉ 15 000/mm³. Một số thầy thuốc cho dùng busulfan đến khi bạch cầu giảm còn dưới 10 000/mm³; trong khi nhiều thầy thuốc khác cho ngừng thuốc khi bạch cầu còn trong khoảng 15 000 - 20 000/mm³; một số khác lại thực hiện giảm liều tùy theo mức độ giảm bạch cầu. Sau khi ngừng thuốc, cần xét nghiệm bạch cầu mỗi tháng 1 lần. Nếu thấy bạch cầu lại tăng, đạt mức trên 50 000/mm³ phải dùng busulfan trở lại.

Còn chưa có sự thống nhất là nên dùng busulfan theo cách dùng liên tục hoặc ngắn quãng. Sau khi bạch cầu của người bệnh đã giảm đến mức cần thiết thì nhiều thầy thuốc cho dùng liều duy trì. Nhưng nhiều người khác cho rằng, độc tính ít xảy ra hơn khi dùng ngắn quãng, tức là khi bạch cầu giảm đến mức đạt yêu cầu thì ngừng thuốc, và chỉ dùng liều duy trì cho người bệnh nào mà nếu ngừng thuốc, bạch cầu lại tăng ngay.

Khi sự giảm bạch cầu không duy trì được trên 3 tháng, thì phải điều trị duy trì với liều 1 - 3 mg mỗi ngày để phòng ngừa tái phát. Liều duy trì tùy theo người bệnh, có thể chỉ 2 mg một tuần, nhưng có khi phải dùng đến 4 mg mỗi ngày.

Liều busulfan dùng cho trẻ em là 0,06 - 0,12 mg/kg hoặc 1,8 - 4,6 mg/m² mỗi ngày. Cần phải điều chỉnh liều để duy trì số lượng bạch cầu vào khoảng 20 000/mm³.

Điều trị bệnh tăng hồng cầu vô căn (polycythaemia vera): Liều thường dùng là 4 - 6 mg/ngày liên tục trong 4 đến 6 tuần. Theo dõi chặt chẽ về huyết học. Liều duy trì bằng nửa liều điều trị. Nếu bị tái phát thì lặp lại trị liệu.

Điều trị tăng tiểu cầu không rõ nguyên nhân: 2 - 4 mg/ngày

Điều trị xơ hóa tủy xương: Liều khởi đầu là 2 - 4 mg/ngày. Liều duy trì: Liều như trên nhưng dùng cách ngày (2 - 3 lần/tuần).

Tương tác thuốc

Khi dùng phối hợp busulfan với thuốc khác cũng gây ức chế tủy xương, thì phải giảm liều busulfan.

Dùng phối hợp busulfan với các thuốc gây độc tế bào có thể gây độc với phổi rất nặng, có thể dẫn đến tử vong.

Độc tính với gan, giãn tĩnh mạch thực quản, tăng áp lực tĩnh mạch cửa khi dùng phối hợp busulfan và thioguanin kéo dài. Độc tính với gan được biểu hiện bằng tăng nồng độ enzym gan và gan tăng sản (tái sinh thành cục). Các tác dụng tương tự không thấy thông báo ở người dùng busulfan đơn độc.

Itraconazol làm giảm độ thanh thải của busulfan khoảng 25%. Vì vậy, dùng phối hợp có thể sẽ làm AUC của busulfan tăng, dẫn đến tắc tĩnh mạch gan.

Phenytoin làm tăng độ thanh thải của busulfan khoảng 15% hoặc hơn, do gây cảm ứng enzym glutathion-S-transaminase (GST). Vì busulfan có thể gây co giật, nên thường dùng phối hợp busulfan với phenytoin. Nếu không dùng phenytoin hoặc thay phenytoin bằng thuốc chống co giật khác không gây cảm ứng GST, sẽ làm giảm độ thanh thải của busulfan. Vì vậy, nếu dùng loại thuốc chống co giật không phải phenytoin cần theo dõi nồng độ busulfan trong huyết tương của người bệnh khi tiêm busulfan.

Dùng acetaminophen phối hợp với busulfan hoặc dùng trong vòng 72 giờ trước busulfan sẽ làm giảm độ thanh thải của busulfan.

Nồng độ cyclophosphamid huyết thanh có thể tăng nếu được dùng sớm (< 24 giờ) sau khi dùng busulfan. Cần chú ý đến điều này khi lập kế hoạch điều trị. Dùng busulfan và cyclophosphamid trước khi ghép tủy xương có thể là nguyên nhân gây những cơn co giật ở bệnh nhân được ghép tủy.

Độ ổn định và bảo quản

Viên busulfan được để trong bao bì kín ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh ẩm, tránh ánh sáng.

Lọ hoặc ống tiêm busulfan để ở nhiệt độ 2 - 8 °C. Khi hòa loãng trong dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%, dung dịch busulfan ổn định được 8 giờ ở nhiệt độ khoảng 25 °C, nên phải được truyền xong trong vòng 8 giờ. Dung dịch busulfan hòa loãng với dung dịch tiêm natri clorid 0,9% ổn định 12 giờ nếu được để ở 2 - 8 °C, nên phải được truyền hết trong vòng 12 giờ kể từ khi pha.

Tương kỵ

Thuốc tiêm busulfan tương kỵ với nhiều loại thuốc, vì vậy, không được trộn hoặc truyền dung dịch busulfan với các dung dịch khác, nếu không biết rõ là có tương hợp.

Không được dùng bơm tiêm bằng polycarbonat để pha thuốc hoặc để tiêm thuốc.

Quá liều và xử trí

Tác dụng độc chủ yếu của busulfan là trên tủy xương, nhưng cũng ảnh hưởng đến cả hệ thần kinh trung ương, gan, phổi, tiêu hóa. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu khi bị ngộ độc busulfan. Nếu xảy ra quá liều, phải theo dõi chặt chẽ về huyết học và thực hiện các biện pháp hỗ trợ tích cực. Nếu uống quá liều vừa mới xảy ra, cần gây nôn hoặc rửa dạ dày. Nếu người bệnh hôn mê hoặc co giật, không có phản xạ nôn, có thể rửa dạ dày nhưng phải đặt ống nội khí quản để tránh hít các chất trong dạ dày vào phổi. Cho uống than hoạt sau khi đã gây nôn và rửa dạ dày.

Có thể thẩm tách máu khi dùng quá liều busulfan. Ngoài ra, có thể dùng glutathion để liên hợp với busulfan tạo ra chất chuyển hóa ít độc.

Thông tin quy chế

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

BUTYLCOPOLAMIN

Tên chung quốc tế: Butylscopolamine.

Mã ATC: A03BB01.

Loại thuốc: Chống co thắt, kháng muscarinic.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên bao đường: 10 mg.

Óng tiêm: 20 mg/1ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Butylscopolamin là dẫn xuất benladon bán tổng hợp, hợp chất amoni bậc bốn, được dùng dưới dạng butylscopolamin bromid (còn có tên là hyoscine butylbromide). Thuốc có tác dụng kháng cholinergic ngoại biên, không có tác dụng trung ương do thuốc không qua được hàng rào máu - não. Thuốc tác động như một chất đối kháng hệ muscarinic, ngăn ngừa tác dụng của acetylcholin bằng cách phong bế không để acetylcholin kết hợp với các thụ thể muscarinic. Các hợp chất amoni bậc bốn ức chế tác dụng muscarinic của acetylcholin ở cơ trơn, cơ tim, nút xoang - nhĩ và nhĩ - thất, các tuyến ngoại tiết. Các thuốc kháng cholinergic có thể

làm giảm (phụ thuộc liều) sự vận động và bài tiết của đường tiêu hóa, giảm trương lực bàng quang và niệu quản, có thể làm giãn nhẹ ống dẫn mật và túi mật. Các liều nhỏ hơn của thuốc kháng cholinergic thường gây giãn đồng tử, làm tăng nhịp tim, ức chế tiết nước bọt, dịch phế quản, mồ hôi và làm giảm điều tiết của mắt. Các liều cao hơn làm giảm sự vận động ở đường tiêu hóa và tiết niệu, ức chế bài tiết acid dạ dày. Butylscopolamin bromid cũng được dùng để điều trị đau bụng kinh, nhưng có tác giả cho rằng tác dụng chống co thắt thường không làm giảm đau có ý nghĩa. Butylscopolamin bromid là hợp chất amoni bậc bốn, không vào được TKTW, nên không có những tác dụng phụ kháng acetylcholin ở hệ TKTW.

Dược động học

Sau khi uống, butylscopolamin bromid ít hấp thu qua đường tiêu hóa, chỉ khoảng 8 - 10% liều uống được hấp thu. Gắn với protein huyết tương 3 - 11%. Thuốc phân bố nồng độ cao ở đường tiêu hóa, gan và thận. Thuốc không qua hàng rào máu - não. V_d là 3,5 lít/kg. Nửa đời trong huyết tương khoảng 8 giờ. Khoảng 90% liều uống thải trừ trong phân và dưới 10% thải trừ trong nước tiểu. Sau khi tiêm tĩnh mạch, khoảng 40% liều dùng được thải trừ qua nước tiểu.

Chỉ định

Các trường hợp co thắt nội tạng cấp tính: Cơn đau quặn thận, cơn đau đường mật.

Làm giảm cơn đau do co thắt cơ trơn ở đường tiêu hóa và đường tiết niệu - sinh dục.

Hội chứng ruột kích thích.

Chăm sóc giảm nhẹ trong điều trị cơn đau bụng.

Chống co thắt cơ trơn trong các quá trình chẩn đoán: Chụp chiếu X-quang để chẩn đoán phân biệt tắc nghẽn cơ học với co thắt cơ năng và dùng để giảm co thắt, giảm đau trong chụp X-quang thận - niệu quản. Thuốc còn được dùng trong nội soi dạ dày - tá tràng để chống co thắt cơ trơn cân trở cho thủ thuật.

Chóng chỉ định

Mẫn cảm với butylscopolamin.

Glôcôm góc đóng, tắc nghẽn đường tiết niệu (ví dụ tắc nghẽn cổ bàng quang do phì đại tuyến tiền liệt), tắc nghẽn đường tiêu hóa, viêm loét ruột kết nặng hoặc phình đại tràng nhiễm độc, liệt ruột, mất trương lực ruột, loạn nhịp tim nhanh, bệnh nhược cơ.

Xuất huyết cấp khi tình trạng tim mạch không ổn định.

Thận trọng

Do thuốc kháng acetylcholin có thể làm giảm tiết mồ hôi và làm ảnh hưởng đến điều tiết thân nhiệt, nên butylscopolamin phải được dùng thận trọng với người sốt cao hoặc đang ở trong môi trường nhiệt độ cao.

Thận trọng khi dùng ở người cao tuổi và trẻ em vì có thể nhạy cảm hơn với các ADR của thuốc.

Thận trọng ở bệnh nhân cường giáp, bị bệnh gan hoặc thận, tăng huyết áp, suy tim sung huyết và bệnh mạch vành, bệnh phổi mạn tính, bệnh thần kinh thực vật, loét dạ dày, trào ngược dạ dày - thực quản, khò miệng, đã biết hoặc nghi ngờ nhiễm khuẩn đường tiêu hóa, viêm loét ruột kết nhẹ đến trung bình, tắc nghẽn một phần đường tiết niệu.

Trong quá trình dùng thuốc để điều trị, có thể có rối loạn điều tiết thị giác, nên người bệnh không được lái xe hoặc vận hành máy móc sau khi dùng thuốc cho đến khi thị giác trở lại bình thường.

Thời kỳ mang thai

Kinh nghiệm dùng trong nhiều năm cho thấy không có căn cứ để khẳng định có hậu quả xấu khi dùng thuốc trong giai đoạn mang

thai ở người; nghiên cứu trên động vật cũng không thấy nguy cơ. Tuy nhiên, không nên dùng thuốc trong thời kỳ mang thai, nhất là trong 3 tháng đầu, trừ khi lợi ích mong đợi của thuốc lớn hơn so với bất kỳ rủi ro nào cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Các thuốc kháng muscarinic ức chế tiết sữa và được phân phối vào trong sữa rất ít. Chưa có những nghiên cứu đầy đủ về tác dụng của thuốc lên trẻ bú mẹ mà người mẹ đang dùng butylscopolamin. Một số nhà sản xuất và thày thuốc cho rằng không nên dùng thuốc ở phụ nữ đang cho con bú vì trẻ bú mẹ có thể đặc biệt nhạy cảm với các tác dụng kháng muscarinic nếu thuốc có trong sữa.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hầu hết các ADR của thuốc là biểu hiện của các tác dụng được lý của thuốc tại thụ thể muscarinic và thường phục hồi khi ngừng điều trị.

Tần suất và mức độ nặng của các ADR thường liên quan đến liều và phản ứng có hại đôi khi có thể phòng ngừa bằng cách giảm liều. Tuy nhiên, giảm liều cũng có thể làm giảm tác dụng của thuốc.

Butylscopolamin là hợp chất amoni bắc bón nên ít có tác dụng trên TKTW và mắt.

Các ADR do kháng muscarinic gồm: Khô miệng, khô da, rối loạn tiêu chảy, nhịp tim nhanh, táo bón, bí đái, giảm tiết mồ hôi. Phản ứng dị ứng, đặc biệt là phản ứng ở da cũng có thể xảy ra nhưng hiếm. Ở người có tiền sử hen suyễn hoặc dị ứng, có thể xảy ra khó thở, nhưng rất hiếm.

Thường gặp, ADR > 1/100

Da dày - ruột: Khô miệng.

Tim mạch: Tim đập nhanh.

Mắt: Rối loạn điều tiết thị giác.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu chảy - sinh dục: Bí đái.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Da: Phản ứng dị ứng.

Hô hấp: Khó thở.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR của thuốc thường nhẹ và tự hết, không cần ngừng thuốc. Người bệnh cần được thông báo là butylscopolamin có thể gây rối loạn điều tiết thị giác, nên sau khi dùng thuốc, người bệnh không được làm việc cần sự tỉnh táo về tinh thần, hoặc những công việc nguy hiểm. Ở nhiều bệnh nhân, khô miệng làm giới hạn liều dùng của thuốc, dùng các chất thay thế nước bọt có hiệu quả tốt.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Thuốc có thể dùng đường uống, tiêm bắp, tiêm dưới da hoặc tĩnh mạch chậm. Nếu cần pha loãng thuốc, dùng dung dịch dextrose 5% hoặc natri clorid 0,9%.

Liều dùng: Cơn đau quặn thận hoặc đường mật cấp tính và chống co thắt cơ trơn trong các quá trình chẩn đoán: Tiêm tĩnh mạch chậm hoặc tiêm bắp:

Người lớn: Mỗi lần 20 mg, có thể nhắc lại sau 30 phút nếu cần, tối đa 100 mg/ngày.

Trẻ em (thường dùng trong nội soi):

2 - 6 tuổi: 5 mg, nhắc lại sau 30 phút nếu cần (tối đa 15 mg/ngày).

6 - 12 tuổi: 5-10 mg, nhắc lại sau 30 phút nếu cần (tối đa 30 mg/ngày).

12 - 18 tuổi: 20 mg, nhắc lại sau 30 phút nếu cần (tối đa 80 mg/ngày).

Chăm sóc giảm nhẹ trong điều trị cơn đau bụng: Người lớn: Truyền dưới da liên tục 20 - 60 mg trong 24 giờ. Có thể xem xét dùng một liều dưới da 20 mg sau 30 phút nếu bài tiết dịch ở đường hô hấp quá nhiều.

Làm giảm cơn đau do co thắt cơ trơn ở đường tiêu hóa và đường

tiết niệu - sinh dục:

Người lớn: Uống mỗi lần 20 mg, ngày 4 lần. Trẻ em 6 - 12 tuổi: Uống mỗi lần 10 mg, ngày 3 lần.

Hội chứng ruột kích thích: Người lớn uống liều khởi đầu mỗi lần 10 mg, ngày 3 lần; có thể tăng lên mỗi lần 20 mg, ngày 4 lần nếu cần.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời thuốc kháng muscarinic với các thuốc khác có tác dụng phụ kháng muscarinic như trihexyphenidyl, procyclidin, orphenadrin, bornaprin, biperiden, benzatropin có thể dẫn đến tăng ADR như khô miệng, rối loạn thị giác, bí tiểu, táo bón.

Tác dụng kháng acetylcholin của thuốc chống trầm cảm ba vòng, kháng histamin H₁, quinidin, amantadin, phenothiazin, butyrophenon và disopyramid có thể mạnh lên khi dùng cùng butylscopolamin. Dùng butylscopolamin đồng thời với các thuốc đối kháng dopamin như metoclopramid có thể làm giảm hiệu lực của cả 2 loại thuốc trên đối với dạ dày - ruột. Butylscopolamin có thể làm tăng tác dụng gây nhịp tim nhanh của các thuốc cường beta-adrenergic.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh ánh sáng đối với thuốc viên và thuốc tiêm.

Tương kỵ

Thuốc tiêm tương kỵ vật lý với dung dịch haloperidol, kết tủa trong 15 ngày ở nhiệt độ 25 °C và 7 ngày ở nhiệt độ 4 °C.

Quá liều và xử trí

Hợp chất amoni bắc bón không vào TKTW, do đó biểu hiện trên TKTW là tối thiểu ngay cả ở các liều độc. Các triệu chứng ngoại biên có thể bao gồm giãn đồng tử, rối loạn thị giác tạm thời, bí đái, khô miệng, khó nuốt, nhịp tim nhanh, điện tâm đồ bất thường, buồn ngủ, tăng huyết áp, sốt, nóng, khô và đỏ da, nhịp thở tăng. Cũng có thể xảy ra thở kiệu Cheyne-Stokes.

Quá liều cấp có thể gây ức chế thần kinh - cơ kiêu cura và phong tỏa hạch, biểu hiện liệt cơ hô hấp.

Điều trị quá liều cấp cần điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Bệnh nhân phải nhập viện và được theo dõi chặt, kể cả điện tâm đồ.

Khi ngộ độc qua đường uống, cần gây nôn, rửa dạ dày (tốt hơn nếu dùng than hoạt), có thể dùng thuốc tẩy muối (như magnesi sulfat, natri sulfat). Cần nhắc dùng physostigmin khi thật cần thiết và không có chống chỉ định. Nếu hạ huyết áp thế đứng, cần để người bệnh ở tư thế nằm. Khi bí đái, có thể đặt ống thông đái. Ngoài ra, nếu cần, có thể tiến hành các biện pháp hỗ trợ thích hợp.

Thông tin qui chế

Butylscopolamin bromid (hyoscine butylbromide) có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

CÁC CHẤT ỦC CHẾ HMG-CoA REDUCTASE (Các statin)

Tên chung quốc tế: HMG-CoA reductase inhibitors.

Mã ATC:	C10A A01: Simvastatin C10A A02: Lovastatin C10A A03: Pravastatin C10A A04: Fluvastatin C10A A05: Atorvastatin C10A A07: Rosuvastatin
----------------	---

Loại thuốc: Chống tăng lipid huyết (nhóm chất ức chế HMG-CoA reductase, nhóm statin).

Dạng thuốc và hàm lượng

Simvastatin: Viên nén bao phim 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg.
 Lovastatin: Viên nén 10 mg, 20 mg, 40 mg.
 Pravastatin: Viên nén 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg.
 Fluvastatin: Nang 20 mg, 40 mg, 80 mg.
 Atorvastatin: Viên nén bao phim 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg.
 Rosuvastatin: Viên nén 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Statin thuộc nhóm thuốc điều hòa lipid huyết. Statin còn gọi là thuốc ức chế HMG-CoA reductase, vì thuốc ức chế cạnh tranh với HMG-CoA reductase, là enzym xúc tác chuyển đổi HMG-CoA thành acid mevalonic, một tiền thân sớm của cholesterol.

Ức chế HMG-CoA reductase làm giảm tổng hợp cholesterol trong gan và làm giảm nồng độ cholesterol trong tế bào. Điều này kích thích làm tăng các thụ thể LDC-cholesterol trên màng tế bào gan, do đó làm tăng thanh thải LDL ra khỏi tuần hoàn. Statin làm giảm nồng độ cholesterol toàn bộ, LDC-c và VLDC-c trong huyết tương. Thuốc cũng có khuynh hướng làm giảm nồng độ triglycerid và làm tăng HDL-c trong huyết tương.

Ngoài ra, statin còn có tác dụng chống xơ vữa động mạch. Đa số đã chứng tỏ làm chậm quá trình tiến triển và/hoặc làm thoái lui xơ vữa động mạch vành và/hoặc động mạch cảnh. Cơ chế tác dụng hiện nay chưa biết đầy đủ, nhưng tác dụng này có thể độc lập đối với tác dụng điều hòa lipid huyết.

Tác dụng giảm huyết áp: Statin làm giảm huyết áp ở người tăng huyết áp và tăng cholesterol huyết tiên phát. Tác dụng giảm huyết áp có thể liên quan đến phục hồi loạn năng nội mô do statin, hoạt hóa oxyd nitric synthase nội mô và làm giảm nồng độ aldosteron huyết tương.

Tác dụng chống viêm: Ở người tăng cholesterol huyết, kèm hoặc không kèm bệnh động mạch vành cho thấy statin có thể có hoạt tính chống viêm. Liệu pháp statin ở những bệnh nhân này làm giảm nồng độ huyết tương CRP (C-reactive protein). Nồng độ CRP cũng giảm ở người bệnh có cholesterol huyết bình thường có nồng độ CRP cao trước khi điều trị. Tác dụng đối với nồng độ CRP không tương quan với thay đổi nồng độ LDL-c. Các nghiên cứu gần đây cho thấy làm giảm nồng độ CRP có thể làm giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim tái phát hoặc tử vong do nguyên nhân mạch vành.

Tác dụng đối với xương: Statin có thể làm tăng mật độ xương.

Hiệu lực tương đối của các statin: Trên cơ sở tính theo mg/kg, hiệu lực tương đối làm giảm nồng độ LDL-c và triglycerid của các statin không tương đương nhau. Rosuvastatin thường làm giảm mạnh nhất nồng độ LDL-c và triglycerid. 10 mg rosuvastatin làm giảm nồng độ LDL-c tương đương với 20 mg hoặc 40 mg atorvastatin, hoặc tương đương với 40 mg pravastatin, hoặc 40 mg simvastatin. Có nghiên cứu lại cho thấy simvastatin mạnh gấp 3 lần lovastatin hoặc pravastatin và mạnh gấp 8 lần fluvastatin.

Tác dụng điều hòa lipid máu tương quan với liều lượng hơn là với nồng độ thuốc trong huyết tương.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, statin hấp thu nhanh và chuyển hóa mạnh bước đầu ở gan. Mức độ hấp thu sau khi uống thay đổi rất nhiều tùy theo các loại statin. Sinh khả dụng tuyệt đối của các statin thấp: Atorvastatin (14 %), fluvastatin (24 %), lovastatin (5 %), pravastatin (17 %), rosuvastatin (20 %) và simvastatin (< 5 %).

Sinh khả dụng tương đối trung bình của fluvastatin dạng giải phóng kép dài xấp xỉ 29 % so với nang giải phóng nhanh uống lúc đói.

Thức ăn làm thay đổi sinh khả dụng toàn thân của một số statin (như atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin) sau khi uống.

Thức ăn làm giảm tốc độ và/hoặc mức độ hấp thu, nhưng do giảm

ít nên không làm thay đổi quan trọng về lâm sàng tác dụng điều hòa lipid huyết. Hấp thu fluvastatin và lovastatin dạng giải phóng chậm đạt tối ưu khi thuốc được uống cùng với thức ăn. Lovastatin dạng giải phóng nhanh khi uống lúc đói, nồng độ thuốc trong huyết tương có hoạt tính chỉ bằng 2/3 nồng độ thuốc trong huyết tương nếu uống thuốc sau bữa ăn. Sinh khả dụng của fluvastatin dạng giải phóng chậm cũng tăng (khoảng 50 %) sau bữa ăn nhiều mỡ; tuy vậy, sự tăng này không làm thay đổi nhiều tác dụng điều hòa lipid huyết của thuốc.

Nồng độ thuốc trong huyết tương sau khi uống một số statin có thể liên quan đến nhịp ngày đêm: Uống atorvastatin và pravastatin vào buổi chiều tối làm nồng độ đỉnh thuốc trong huyết tương và vùng dưới đường cong nồng độ - thời gian (AUC) giảm 30 - 60 %. Mặc dù sinh khả dụng giảm, tác dụng điều hòa lipid huyết của các statin đó uống lúc buổi chiều tối không thay đổi và hơi cao hơn so với uống vào buổi sáng.

Sau khi uống các statin dạng giải phóng nhanh, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương đạt được khoảng từ 1 - 5 giờ; nếu uống fluvastatin hoặc lovastatin giải phóng chậm, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được vào khoảng 3 - 6 giờ hoặc 14 giờ, tương ứng. Statin thường cho kết quả điều trị rõ trong vòng 1 - 2 tuần sau khi bắt đầu điều trị, và làm thay đổi tối đa nồng độ lipoprotein và apolipoprotein trong vòng 4 - 6 tuần.

Đối với người cao tuổi, từ 65 tuổi trở lên, nồng độ trong huyết tương của đa số các statin có thể cao hơn so với người trẻ tuổi nhưng không làm thay đổi tác dụng điều hòa lipid huyết.

Đối với người suy thận nhẹ (hệ số thanh thải creatinin 61 - 90 ml/phút): Dược động học của statin không thay đổi nhiều. Tuy nhiên, nếu suy thận nặng (hệ số thanh thải creatinin 10 - 30 ml/phút) nồng độ trong huyết tương của lovastatin hoặc rosuvastatin tăng.

Ở người suy gan, một số statin có thể tích lũy trong huyết tương (atorvastatin, fluvastatin, pravastatin và rosuvastatin).

Phân bố: Tất cả các statin được phân bố chủ yếu vào gan, tuy vậy, một số statin (lovastatin, pravastatin, cũng có thể cả atorvastatin) cũng được phân bố vào các mô ngoài gan (lách, thận, tuyến thượng thận).

Tất cả các statin liên kết 88 - 99 % với protein huyết tương, chủ yếu là albumin (trừ pravastatin là 50 %).

Statin có thể qua nhau thai và phân bố vào sữa mẹ. Một số statin (lovastatin, simvastatin) qua hàng rào máu - não, còn các statin ái lipid kém (fluvastatin, pravastatin) không phân bố vào hệ thần kinh trung ương.

Đào thải: Statin chuyển hóa mạnh ở gan. Atorvastatin, lovastatin và simvastatin chuyển hóa do hệ enzym microsom cytochrom P₄₅₀ (CYP), chủ yếu do isoenzym 3A4 (CYP 3A4). Fluvastatin chuyển hóa chủ yếu do CYP 2C9. Pravastatin chuyển hóa qua enzym và không do enzym, độc lập đối với hệ enzym CYP. Rosuvastatin không chuyển hóa mạnh, khoảng 10 % thuốc chuyển hóa ở gan, chủ yếu do CYP 2C9. Atorvastatin, lovastatin và simvastatin có chất chuyển hóa có hoạt tính, còn các chất chuyển hóa chính của fluvastatin và pravastatin không có hoạt tính.

Đa số statin có nửa đời thải trừ trong huyết tương ngắn (0,5 - 3 giờ), trừ atorvastatin (14 giờ) và rosuvastatin (19 giờ). Mặc dù vậy, không có mối tương quan giữa thông số được động học với thời gian tác dụng điều trị (ít nhất 24 giờ đối với tất cả các statin).

Chưa có dấu hiệu nào chứng tỏ thuốc tích lũy trong cơ thể khi dùng liều lặp lại nhiều lần. Do nửa đời đào thải trong huyết tương dài, atorvastatin có thể tích lũy trong huyết tương.

Statin được đào thải qua nước tiểu (2 - 20 % liều) và phân (60 - 90 % liều).

Chỉ định

Loạn lipid huyết: Các chất ức chế HMG-CoA reductase được chỉ định hỗ trợ cho liệu pháp ăn uống để giảm nồng độ cholesterol toàn phần và cholesterol LDL, apolipoprotein B (apo B) và triglycerid và để làm tăng HDL-c trong huyết tương ở người bệnh tăng cholesterol máu tiên phát và loạn lipid huyết hỗn hợp, tăng cholesterol huyết có tính chất gia đình đồng hợp tử và tăng triglycerid huyết.

Dự phòng tiên phát (cấp I) tai biến tim mạch: Ở người tăng cholesterol huyết chưa có biểu hiện lâm sàng rõ rệt về bệnh mạch vành, các chất ức chế HMG-CoA reductase được chỉ định kết hợp với liệu pháp ăn uống nhằm giảm nguy cơ tai biến mạch vành cấp nặng đầu tiên (thí dụ nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực không ổn định, phải làm thủ thuật tái tạo mạch vành, tử vong do mạch vành hoặc đột quy).

Dự phòng thứ phát (cấp II) tai biến tim mạch: Ở người bệnh tăng cholesterol máu đã có biểu hiện lâm sàng về bệnh mạch vành, bao gồm nhồi máu cơ tim, và đau thắt ngực trước đó, các chất ức chế HMG-CoA reductase được chỉ định hỗ trợ cùng liệu pháp ăn uống nhằm làm giảm nguy cơ tử vong toàn bộ (bằng cách làm giảm tử vong do mạch vành), làm giảm tái diễn nhồi máu cơ tim, đột quy hoặc cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, phải nằm viện do suy tim sung huyết, và giảm nguy cơ phải tiến hành thủ thuật tái tạo mạch vành.

Dự phòng tai biến tim mạch ở người bệnh đái tháo đường: Các chất ức chế HMG-CoA reductase được sử dụng để hỗ trợ liệu pháp ăn uống nhằm làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần và LDL-cholesterol cao trong huyết thanh và giảm nguy cơ tai biến mạch vành lần đầu hoặc tái diễn (dự phòng tiên phát hoặc thứ phát) ở người bệnh đái tháo đường có hoặc không có bằng chứng lâm sàng mắc bệnh mạch vành và tăng cholesterol máu.

Làm giảm tiến triển xơ vữa mạch vành: Statin được dùng để hỗ trợ cho chế độ ăn ở người tăng cholesterol huyết có biểu hiện lâm sàng bệnh mạch vành gồm có nhồi máu cơ tim trước đó, để làm chậm quá trình tiến triển xơ vữa mạch vành.

Chống chỉ định

Quá mẫn với các chất ức chế HMG-CoA reductase hoặc với bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Bệnh gan hoạt động hoặc transaminase huyết thanh tăng dai dẳng mà không giải thích được.

Thời kỳ mang thai hoặc cho con bú.

Thận trọng

Trước và trong khi điều trị với statin, nên kết hợp kiểm soát cholesterol máu bằng các biện pháp như chế độ ăn, giảm cân, tập thể dục, và điều trị các bệnh có thể là nguyên nhân của tăng lipid. Phải tiến hành định lượng lipid định kỳ và điều chỉnh liều lượng theo đáp ứng của người bệnh với thuốc. Mục tiêu điều trị là giảm cholesterol LDL vì vậy cần sử dụng nồng độ cholesterol LDL để bắt đầu điều trị và đánh giá đáp ứng điều trị. Chỉ khi không xét nghiệm được cholesterol LDL, mới sử dụng cholesterol toàn phần để theo dõi điều trị.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, một số ít người bệnh uống statin thấy tăng rõ rệt transaminase huyết thanh (> 3 lần giới hạn bình thường). Khi ngừng thuốc ở những người bệnh này, nồng độ transaminase thường hạ từ từ trở về mức trước điều trị. Một vài người trong số người bệnh này trước khi điều trị với statin đã có những kết quả xét nghiệm chức năng gan bất thường và/hoặc uống nhiều rượu. Vì vậy cần tiến hành các xét nghiệm chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị và sau đó chỉ làm lại khi lâm sàng có chỉ định (như có các biểu hiện gợi ý có tổn thương gan). Giám sát định

kỳ chức năng gan như khuyến cáo trước đây thường không giúp ích vì tổn thương gan nặng do dùng statin hiếm xảy ra và không tiên đoán được ở mỗi người bệnh. Cần sử dụng thuốc thận trọng ở người bệnh uống nhiều rượu và/hoặc có tiền sử bệnh gan.

Tiêu cơ vận nặng hoặc gây tử vong đã xảy ra với tất cả các statin tuy hiếm. Định lượng nồng độ CK huyết thanh trước khi bắt đầu liệu pháp statin được một số chuyên gia khuyến cáo, đặc biệt đối với người bệnh có nguy cơ cao nhiễm độc cơ xương (người cao tuổi, người da đen, người dùng phối hợp với thuốc độc cho cơ, suy giảm chức năng thận, suy giáp) để giúp chẩn đoán bệnh cơ ở người bệnh sau này có tác dụng phụ; tuy nhiên, không khuyến cáo giám sát thường quy nồng độ CK huyết thanh khi không có biểu hiện lâm sàng.

Phải cân nhắc bệnh cơ ở bất cứ người bệnh nào đang điều trị statin mà có đau cơ lan tỏa, cơ yếu hoặc nắn vào đau, và/hoặc có nồng độ CK huyết thanh tăng cao (lớn hơn gấp 10 lần giới hạn cao của bình thường). Phải ngừng liệu pháp statin nếu nồng độ CK huyết thanh tăng cao hoặc nếu chẩn đoán hoặc nghi ngờ bệnh cơ. Nếu đau cơ mà không tăng hoặc tăng vừa phải CK huyết thanh (3 - 10 lần giới hạn cao của bình thường), phải giám sát người bệnh hàng tuần, cho tới khi các triệu chứng đỡ, nếu xấu đi, phải ngừng thuốc.

Liệu pháp statin phải tạm ngừng hoặc thôi hẳn ở bất cứ người bệnh nào có biểu hiện bị bệnh cơ cấp và nặng hoặc có yếu tố nguy cơ dễ bị suy thận cấp do tiêu cơ vận, thí dụ như nhiễm khuẩn cấp nặng, hạ huyết áp, phẫu thuật và chấn thương lớn, bất thường về chuyển hóa, nội tiết, điện giải hoặc co giật không kiểm soát được.

Chỉ dùng statin cho phụ nữ ở độ tuổi sinh đẻ khi họ chắc chắn không mang thai và chỉ trong trường hợp tăng cholesterol máu rất cao mà không đáp ứng với các thuốc khác.

Thời kỳ mang thai

Vì các statin làm giảm tổng hợp cholesterol và có thể cả nhiều chất khác có hoạt tính sinh học dẫn xuất từ cholesterol, nên thuốc có thể gây hại cho thai nhi nếu dùng cho người mang thai. Vì vậy không chỉ định dùng statin trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Nhiều statin phân bố vào sữa. Do tiềm năng có tác dụng không mong muốn nghiêm trọng cho trẻ nhỏ đang bú sữa mẹ, nên chống chỉ định dùng statin ở người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nói chung statin dung nạp tốt, tỷ lệ phải ngừng thuốc thấp hơn so với các thuốc hạ lipid khác. Tần số ADR ở mọi statin tương tự nhau.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Īa chảy, táo bón, đầy hơi, đau bụng và buồn nôn, gấp ở khoảng 5 % bệnh nhân.

Thần kinh trung ương: Đau đầu (4 - 9 %), chóng mặt (3 - 5 %), nhìn mờ (1 - 2 %), mất ngủ, suy nhược.

Thần kinh - cơ và xương: Đau cơ, đau khớp.

Gan: Các kết quả thử nghiệm chức năng gan tăng hơn 3 lần giới hạn trên của bình thường, ở 2 % người bệnh, nhưng phần lớn là không có triệu chứng và hồi phục khi ngừng thuốc.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh - cơ và xương: Bệnh cơ (kết hợp yếu cơ và tăng hàm lượng creatin phosphokinase huyết tương (CPK)).

Da: Ban da.

Hô hấp: Viêm mũi, viêm xoang, viêm họng, ho.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

TKTW: Suy giảm nhận thức (như mất trí nhớ, lú lẫn).

Thần kinh - cơ và xương: Viêm cơ, tiêu cơ vận, dẫn đến suy thận cấp thứ phát do myoglobin niệu.

Nội tiết: Tăng HbA_{1c} và nồng độ glucose huyết thanh lúc đói. Có thể tăng nguy cơ phát triển đái tháo đường.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các thay đổi nồng độ enzym gan trong huyết thanh thường xảy ra ở những tháng đầu điều trị bằng statin. Người bệnh nào có nồng độ transaminase huyết thanh cao phải theo dõi xét nghiệm chức năng gan lần thứ hai để xác nhận kết quả và theo dõi điều trị cho tới khi các bất thường trở về bình thường. Nếu nồng độ transaminase huyết thanh AST hoặc ALT (GOT hoặc GPT) dai dẳng lên quá 3 lần giới hạn trên của bình thường, thì phải ngừng điều trị bằng statin.

Phải khuyên người bệnh dùng statin báo cáo ngay bất kỳ biểu hiện nào như đau cơ không rõ lý do, nhạy cảm đau và yếu cơ, đặc biệt nếu kèm theo khó chịu hoặc sốt. Phải ngừng liệu pháp statin nếu nồng độ CPK tăng rõ rệt, cao hơn 10 lần giới hạn trên của bình thường và nếu chẩn đoán hoặc nghi ngờ là bệnh cơ.

Liều lượng và cách dùng

Người bệnh cần theo chế độ ăn ít cholesterol, trước khi uống thuốc ức chế HMG-CoA reductase và phải tiếp tục duy trì chế độ ăn này trong suốt thời gian điều trị.

Điều chỉnh liều lượng statin theo nhu cầu và đáp ứng của từng người bằng cách tăng liều từng đợt cách nhau không dưới 4 tuần, cho tới khi đạt nồng độ cholesterol LDL mong muốn, hoặc khi đạt liều tối đa.

Vì tổng hợp cholesterol ở gan xảy ra chủ yếu ban đêm, dùng thuốc vào buổi tối sẽ làm tăng hiệu lực thuốc.

Liều khởi đầu và liều duy trì hàng ngày của các statin là:

Các Statin	Khởi đầu	Liều duy trì
Lovastatin	20 mg	20 - 80 mg
Simvastatin	5 - 10 mg	5 - 40 mg
Pravastatin	10 - 20 mg	10 - 40 mg
Fluvastatin	20 mg	20 - 40 mg
Atorvastatin	10 mg	10 - 80 mg
Rosuvastatin	5 mg	tối đa 40 mg

Phối hợp thuốc: Các statin và nhựa gắn acid mật (cholestyramin, colestipol) có cơ chế tác dụng bổ sung cho nhau; phối hợp các nhóm thuốc này có tác dụng cộng lực trên cholesterol LDL. Khi dùng các statin cùng với nhựa gắn acid mật, thí dụ cholestyramin, phải uống statin vào lúc đi ngủ, 2 giờ sau khi uống nhựa để tránh tương tác rõ rệt do thuốc gắn vào nhựa. Hạn chế phối hợp statin với các thuốc hạ lipid khác vì khả năng tăng nguy cơ bệnh cơ.

Nước ép bưởi làm tăng sinh khả dụng của atorvastatin, lovastatin, simvastatin. Tăng nguy cơ bệnh cơ.

Tương tác thuốc

Hay gặp viêm cơ và tiêu cơ vân hơn ở người bệnh điều trị phối hợp statin với cyclosporin, erythromycin, gemfibrozil, itraconazol, ketoconazol (do ức chế cytochrome CYP3A4), hoặc với niacin ở liều hạ lipid (> 1 g/ngày), các dẫn chất acid fibrat khác ngoài gemfibrozil (như fenofibrat), colchicin.

Rifampin làm giảm nồng độ atorvastatin khi phối hợp với nhau. Nhà sản xuất atorvastatin cho rằng nếu phối hợp 2 thuốc, các thuốc đó phải cho cùng một lúc, vì cho atorvastatin sau khi cho rifampin làm giảm nhiều nồng độ atorvastatin huyết tương.

Thuốc ức chế protease HIV (kháng retrovirus): Phối hợp một số statin (atorvastatin, lovastatin, simvastatin) với thuốc ức chế

protease HIV (amprenavir, atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir) có thể làm tăng nồng độ các thuốc hạ lipid huyết trong huyết tương làm tăng tác dụng hoặc gây độc cho cơ và/hoặc tiêu cơ vân. Chống chỉ định dùng phối hợp các thuốc ức chế protease HIV với lovastatin hoặc simvastatin. Tránh dùng phối hợp atorvastatin với tipranavir được tăng cường bằng ritonavir.

Thuốc không phải nucleosid ức chế enzym sao chép ngược (kháng retrovirus): Phối hợp một số statin (như atorvastatin, lovastatin, simvastatin) với một số thuốc không phải nucleosid ức chế enzym sao chép ngược (efavirenz, etravirin, nevirapine) có thể làm thay đổi nồng độ thuốc hạ lipid huyết trong huyết tương. Phối hợp efavirenz với atorvastatin, pravastatin, hoặc simvastatin làm giảm AUC của thuốc hạ lipid huyết. Thuốc hạ lipid huyết phải điều chỉnh tuỳ theo đáp ứng lipid (cho tới liều tối đa khuyến cáo).

Thuốc ức chế protease HCV (kháng retrovirus): Phối hợp một số statin (như atorvastatin, lovastatin, simvastatin) với boceprevir hoặc telaprevir làm tăng nồng độ thuốc hạ lipid huyết trong huyết tương, dẫn đến tăng nguy cơ độc tính (như độc cho cơ, và/hoặc tiêu cơ vân). Chống chỉ định phối hợp boceprevir hoặc telaprevir với lovastatin hoặc simvastatin.

Amiodaron: Amiodaron được CYP-450 (chủ yếu CYP3A4) chuyển hóa. Ngoài ra, amiodaron ức chế hoạt tính của CYP3A4 và có tiềm năng tương tác với thuốc cũng được chuyển hóa bởi enzym này. Nhà sản xuất lovastatin và simvastatin khuyến cáo nên giảm liều các statin này.

Diltiazem: Làm tăng nồng độ atorvastatin, lovastatin, simvastatin trong huyết tương, có nguy cơ tiêu sợi cơ, suy thận.

Verapamil: Phối hợp với simvastatin có thể làm tăng nồng độ simvastatin, nguy cơ bệnh cơ.

Diclofenac: Phối hợp với fluvastatin làm tăng nồng độ đỉnh huyết tương hoặc AUC (diclofenac: 60 - 25%; fluvastatin: 80 - 50%). Tầm quan trọng về lâm sàng chưa rõ.

Nước ép bưởi: Vì có thể tăng nguy cơ độc cho cơ khi nồng độ lovastatin và simvastatin tăng cao nên nhà sản xuất khuyến cáo tránh dùng phối hợp các statin đó với nước ép bưởi một lượng lớn (trên 250 ml nước ép).

Statin có thể làm tăng tác dụng của warfarin. Phải xác định thời gian prothrombin trước khi bắt đầu dùng statin và theo dõi thường xuyên trong giai đoạn đầu điều trị để bảo đảm không có thay đổi nhiều về thời gian prothrombin.

Các nhựa gắn acid mật có thể làm giảm rõ rệt khả dụng sinh học của statin khi uống cùng, vì vậy thời gian dùng 2 thuốc này phải cách xa nhau.

Mặc dù không tiến hành các nghiên cứu về tương tác thuốc trong lâm sàng, nhưng không thấy có biểu hiện tương tác có hại có ý nghĩa lâm sàng khi dùng statin cùng với các chất ức chế enzym chuyển angiotensin, các thuốc chẹn beta, chẹn kênh calci, thuốc lợi tiểu và thuốc chống viêm không steroid.

Nhà sản xuất simvastatin cho rằng chống chỉ định phối hợp thuốc này với gemfibrosil và các nhà sản xuất atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, và rosuvastatin cho rằng phải tránh phối hợp các statin này với gemfibrosil. Nhà sản xuất rosuvastatin cho rằng nếu phối hợp, liều statin này phải giảm.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 5 - 30 °C, trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Có thông báo về một vài ca quá liều lovastatin, fluvastatin, simvastatin hoặc pravastatin. Không người bệnh nào có triệu chứng đặc biệt và mọi người bệnh đều hồi phục không để lại di chứng.

Riêng đối với cerivastatin, trên thế giới đã gặp nhiều ca tiêu cơ vân gây tử vong nên thị trường đã ngừng lưu hành thuốc này. Nếu xảy ra quá liều, cần điều trị triệu chứng và hỗ trợ khi cần thiết. Do gắn kết mạnh với protein huyết tương, thẩm tách máu không hy vọng làm tăng đáng kể thanh thải statin.

Thông tin qui chế

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

Tóm tắt những khác biệt của các Statin

SIMVASTATIN

Dược lý/Dược động học

Biến đổi sinh học: Thủy phân thành các chất chuyển hóa có hoạt tính.

Thời gian đạt nồng độ đỉnh: 1,3 đến 2,4 giờ.

Liều lượng và cách dùng:

Có thể uống vào bữa ăn hoặc khi đói.

Liều thông thường người lớn: Khởi đầu 5 đến 10 mg, một lần mỗi ngày, vào buổi tối. Điều chỉnh liều, cứ 4 tuần một lần.

Liều duy trì: 5 đến 40 mg, một lần mỗi ngày, vào buổi tối. Liều tối đa là 80 mg/ngày.

Tên thương mại

Agisimva 10; Amfastat 20; Athenil; Cadisimvas; Colivas 10; Deltasim 10; Dopaso Tab; Dosimvas ; Eurosime; Fouratin 20; Geofsimva; Huotasim; Ifistatin 10; Intas Simtas- 10; Jinvasta; Kardak 10; Kimstatin; Lipcor 10; Lipisim 20; Liponil; Lipotab-20; Medovastatin 20; Medovastin 10; Medsim; Meyervastin 10; Mimvas-10; Neovastin; Opesimeta 10; Renapime; Simavas 10; Simbidan; Simcor; Simdo; Simgozen-20; SimHasan 10; Simlo-20; Simorchid-20; Simtanin; Simterol; Simtive 10; Simtor VPC 20; Simvacor; Simva-Denk 40; Simifar; Simvaget; SimvaHexal; Simvasel; Simvaseo; Simvasnic; Simvastar; Simvatin 20; Simvazz 10; SimvEP; Simvin 10; Sinvaz; Sivanstant; Statinol; Sunvachi; Supevastin; Vastinxepa; Vida up; Zintatine 20; Zithin 20; Zocor; Zodalan 10; Zosim-20

LOVASTATIN

Dược lý/ Dược động học

Hấp thu giảm một phần ba khi uống thuốc vào lúc đói.

Biến đổi sinh học: Thủy phân thành các chất chuyển hóa có hoạt tính.

Thời gian đạt nồng độ đỉnh: 2 - 4 giờ.

Liều lượng và cách dùng

Nên uống vào bữa ăn để hấp thu tối đa.

Liều thông thường người lớn: Khởi đầu 20 mg, một lần mỗi ngày, vào bữa ăn tối. Điều chỉnh liều 4 tuần một lần, nếu cần và nếu dung nạp được. Liều duy trì 20 - 80 mg, mỗi ngày uống một lần hoặc hai lần, vào bữa ăn.

Ghi chú: Ở người bệnh đang điều trị ức chế miễn dịch, nên bắt đầu dùng lovastatin với liều 10 mg mỗi ngày và không vượt quá 20 mg/ngày.

Giới hạn kê đơn cho người lớn: Cao nhất là 80 mg mỗi ngày.

Tên thương mại

Basaterol; Cholstatin; Dolopina; Dolotin; Ildonglostatin; Lochol; Lovacol; Lovasatil; Lowsta; Vasitin 20; Vastanic 10; YSPLovastin

PRAVASTATIN

Dược lý/Dược động học

Biến đổi sinh học: Thuốc dùng là dạng có hoạt tính.

Thời gian đạt nồng độ đỉnh: 1 đến 1,5 giờ.

Liều lượng và cách dùng

Có thể uống vào bữa ăn hoặc lúc đói.

Liều thông thường của người lớn: Khởi đầu 10 đến 20 mg, một lần mỗi ngày vào lúc đi ngủ. Điều chỉnh liều 4 tuần 1 lần, nếu cần và dung nạp được. Liều duy trì 10 - 40 mg/ngày một lần vào lúc đi ngủ. Nếu cần, có thể tăng liều tối đa là 80 mg/ngày.

Tên thương mại

Pravacor 10.

FLUVASTATIN

Dược lý/Dược động học

Biến đổi sinh học: Thuốc dùng là dạng có hoạt tính.

Thời gian đạt nồng độ đỉnh: Dưới 1 giờ.

Liều lượng và cách dùng

Có thể uống vào bữa ăn hoặc lúc đói.

Liều thông thường người lớn: Khởi đầu 20 mg, một lần mỗi ngày, vào lúc đi ngủ. Điều chỉnh liều 4 tuần một lần, nếu cần và nếu dung nạp được. Liều duy trì 20 - 40 mg/ngày. Nếu cần có thể dùng ngay liều 80 mg/ngày chia ra 2 lần, mỗi lần 40 mg.

Tên thương mại

Lescol XL; SaVi Fluvastatin 80.

ATORVASTATIN

Dược lý/Dược động học

Biến đổi sinh học: Thuốc dùng là dạng có hoạt tính.

Thời gian đạt nồng độ đỉnh: 1 - 2 giờ.

Atorvastatin cũng được chỉ định để giảm cholesterol toàn phần và cholesterol LDL ở người bệnh tăng cholesterol huyết gia đình đồng hợp tử, bồi trợ cho các cách điều trị hạ lipid khác.

Liều lượng và cách dùng

Có thể uống liều duy nhất vào bất cứ lúc nào trong ngày, vào bữa ăn hoặc lúc đói. Liều khởi đầu 10 mg, một lần mỗi ngày. Điều chỉnh liều 4 tuần một lần, nếu cần và nếu dung nạp được. Liều duy trì 10 - 40 mg/ngày. Nếu cần có thể tăng liều, nhưng không quá 80 mg/ngày.

Tên thương mại

Acinet; Adortine; Afocical; Aforsatin; Alipid; Alvasta 10; Amsitor; Amtopid; Apamtor; Aroth; Aszolzoly 10; Aticlear; Atobaxl; Atocare-10; Atocor 20; Atodet; Atop; Ator VPC 10; Ator VPC 20; Atorchem; Atorec-20; Atorhasan 20; Atorin; Atoris; Atorlip; Atorlog 20; Atormarksans; Atormed 20; Atormin; Atoronobi; Atorota 10; Atorvis; Atostine; Atotas 20; Atotim-20; Atovast; Atrin; Atroact; Auliplus; Avas; Avastor; Axore; Aztor; Becolitor; Cheklip; Cholter; Citivas; Colestor 20; Conchol-10; Doetori; Dorotor ; Ecosam; Eurostat-A; Ezvasten; Flypit; Forvastin 20; Gatfatit; Gentorvas; Glovitor; Higas; Hypolip; Leninarto; Levochem; Liapom; Libestor 10;

Likiep 10; Lipibest 10; Lipiget; Lipirus; Lipi-safe; Lipistad; Lipitaksin; Lipitin A; Lipitor; Lipitra 40; Lipivastin; Lipofix 10; Lipotatin; Lipotrim; Lipovas; Lipstins 20; Liptin; Lipvar; Liritoss; Lisazin; Listate; Livastan; Lizidor; Locol 10; Lopirator; Medotor-10; Meyerator; Meyervastin 20; Modlip; Nolipit-10; Normelip 10; Normostat; Oflofacin 20; Optilip-20; Pelearo; Pilstat-10; Plearvaz; Pro-Statin; Rebure; Rolip; Rotacor; Rubina; Sanlitor; Satrov; Savior 20; Shintovas; Statinagi; Storvas; Synator-20; Tab. Citemlo 20; Tafovas; Tarden; TCL-R 10; Tevatova; Tonact 20; Toritab 20; Torvalipin; Trova 20; Trovem; Troytor; TVS 10; Vasitor 20; Vaslor 10; Vastalax-10; Vastyrin 10; Zoamco; Zyatin; Zydusatorva

CALCI CLORID

Tên chung quốc tế: Calcium chloride.

Mã ATC: A12AA07, B05XA07, G04BA03.

Loại thuốc: Muối calci; bổ sung chất điện giải.

Dạng thuốc và hàm lượng

Ông tiêm (dạng muối $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) 1 g/10 ml (dung dịch 100 mg/ml; 4,56 mmol hoặc 183 mg calci/ml).

Ông tiêm (dạng muối $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) 500 mg/5 ml (dung dịch 100 mg/ml; 3,4 mmol hoặc 136 mg calci/ml).

Ông tiêm (tính theo CaCl_2 khan) 1 g/10 ml (dung dịch 100 mg/ml; 1,36 mEq/ml hoặc 27,2 mg calci/ml). Lưu ý 1 mEq tương đương với 20 mg calci.

Được lý và cơ chế tác dụng

Calci là một ion ngoài tế bào quan trọng, hóa trị 2. Người lớn bình thường có khoảng 1 300 g calci (nam) hoặc 1 000 g calci (nữ), mà 99% ở xương và răng dưới dạng hydroxyapatit, số còn lại có mặt trong dịch ngoại bào và một số rất nhỏ trong tế bào.

Trong huyết tương người, nồng độ calci khoảng 8,5 mg đến 10,4 mg/decilit (2,1 - 2,6 mmol) trong đó khoảng 45% gắn vào protein huyết tương, chủ yếu là albumin và khoảng 10% tạo phức với các chất đậm anionic (như citrat và phosphat). Phần còn lại là ion calci (Ca^{++}).

Calci rất cần để duy trì bao toàn chức năng của các hệ thống thần kinh, cơ, xương và tính thẩm qua màng tế bào và mao mạch. Ca^{++} là chất kích hoạt quan trọng trong nhiều phản ứng lên men và rất cần cho một số quá trình sinh học bao gồm dẫn truyền các xung động thần kinh, co cơ tim, co trơn và cơ xương, chức năng thận, hô hấp và đông máu. Ca^{++} cũng đóng vai trò điều chỉnh giải phóng và dự trữ chất dẫn truyền thần kinh, hấp thu và liên kết các acid amin và hấp thu vitamin B₁₂ và tiết gastrin. Ca^{++} còn giúp chức năng truyền tin thứ cấp cho hoạt động của nhiều hormon. Có bằng chứng cho thấy có mối quan hệ nghịch đảo giữa lượng calci đưa vào và huyết áp. Sự bổ sung calci có thể kèm theo giảm huyết áp ở người trẻ tuổi khỏe mạnh, ở người mang thai khỏe mạnh và ở một số người bệnh tăng huyết áp, tuy nhiên cần nghiên cứu thêm để đánh giá tiếp vai trò của calci trong điều chỉnh huyết áp.

Trên hệ tim mạch: Ion calci rất cần thiết cho kích thích co bóp cơ tim và cho sự dẫn truyền xung điện trên một số vùng của cơ tim đặc biệt qua nút nhĩ - thất. Sự khử cực của các sợi cơ tim mở các kênh Ca^{++} điều chỉnh điện thế và gây một dòng Ca^{++} chậm đi vào, trong thời gian tác dụng của điện thế cao nguyên. Dòng Ca^{++} này cho phép thẩm thấu một lượng ion calci đủ để kích thích giải phóng thêm ion calci từ lưới cơ tim, vì vậy gây co cơ.

Trên hệ thần kinh cơ: Ion calci đóng vai trò quan trọng trong kích

thích và co bóp cơ. Sự kích thích co cơ của ion calci xảy ra khi được giải phóng khỏi lưới cơ tim. Ion calci giải phóng sẽ kích thích co cơ bởi ion calci gắn với troponin, làm mất sự ức chế troponin trên tương tác actin-myosin. Sự giãn cơ xảy ra khi ion calci được đưa trở lại lưới cơ tim, phục hồi sự ức chế của troponin.

Calci có mặt trong xương với hàm lượng khoáng tương ứng khoảng 40% khối lượng xương. Xương là một mô năng động luôn luôn phải chịu tiêu xương do tế bào hủy xương và tạo xương do tế bào tạo xương, hàng năm có một phần được tái tạo (tái hấp thu và thay thế bằng xương mới), ở trẻ em đang tuổi lớn tạo xương nhiều hơn tiêu xương, ở người lớn khỏe mạnh tạo xương và tiêu xương cân bằng nhau, ở phụ nữ sau thời kỳ mãn kinh và người cao tuổi ở cả hai giới thì tạo xương kém xa tiêu xương. Tỉ lệ tái tạo xương đặc (võ xương) chiếm đến 50% hàng năm ở thanh thiếu niên và khoảng 5% hàng năm ở người lớn; tái tạo xương bê (lưới, xốp) là gấp khoảng 5 lần tái tạo xương đặc ở người lớn. Bộ xương ngoài việc đáp ứng làm chất chống đỡ cho cấu trúc thân, còn có tác dụng làm bê chúa calci. Mặc dù cả sự luyện tập lẫn việc đưa calci vào cơ thể đều có tác động đến khối lượng xương, nhưng hiện nay vẫn chưa rõ lượng calci đưa vào liệu có tác động có lợi cho xương có luyện tập hay không.

Những trường hợp kèm theo giảm nồng độ estrogen tuần hoàn làm thay đổi nội cân bằng calci. Mất kinh do luyện tập dẫn đến giảm lưu giữ calci và hạ thấp khối lượng xương và mất kinh do biếng ăn dẫn đến giảm hấp thu calci trong mạng lưới; tăng bài tiết calci niệu và giảm tỉ lệ tạo xương, khi so với phụ nữ có kinh nguyệt bình thường. Sản xuất estrogen ở thời kỳ mãn kinh bị giảm kèm theo tăng nhanh mất xương, đặc biệt từ đốt sống thắt lưng, trong khoảng 5 năm, trong thời gian này khối lượng bộ xương bị mất trung bình hàng năm vào khoảng 3%. Giảm nồng độ estrogen kèm theo giảm hiệu suất hấp thu calci và tăng tốc độ chuyển hóa xương. Mặc dù chưa rõ tác dụng chính của estrogen là ở vùng bộ xương hay vùng ruột, nhưng kiểm tra đáp ứng của bộ xương với calci bổ sung ở phụ nữ trong thời kỳ tiền mãn kinh và thời kỳ đầu sau mãn kinh cho thấy tăng lượng calci đưa vào cơ thể không ngăn ngừa được việc mất nhanh xương bê trong 5 năm đầu sau thời kỳ mãn kinh và yêu cầu đưa calci vào cho phụ nữ hình như không làm thay đổi nhiều thời kỳ mãn kinh. Đáp ứng calci của xương đặc hình như ít phụ thuộc vào hiện trạng mãn kinh hơn đáp ứng calci của xương bê. Nhu cầu calci ở người ăn chay có thể tăng do tác dụng trung hòa của oxalat và phytat (có nhiều trong thực phẩm ăn chay) đến sinh khả dụng của calci. Những người không dung nạp lactose thường tránh dùng các sản phẩm sữa nên có thể bị thiếu calci, mặc dù chưa có bằng chứng cho thấy sự không dung nạp lactose tự nó có ảnh hưởng đến nhu cầu calci, nhưng sự không dung nạp lactose có thể không có tác dụng đến lượng calci đưa vào.

Calci clorid kích ứng đường tiêu hóa và gây hoại tử mô, do vậy không bao giờ được tiêm vào các mô hoặc bắp thịt.

Calci clorid dùng bằng đường tiêm tĩnh mạch ở nồng độ 100 mg/ml. Nên tiêm chậm (không quá 1 ml/phút) để đề phòng tăng cao nồng độ Ca^{++} trong máu gây ảnh hưởng đến tim và gây ngất. Giảm huyết áp nhẹ thường xảy ra sau khi tiêm vì giãn mạch. Calci clorid là một muối acid nên không dùng khi điều trị hạ calci huyết do suy thận.

Được động học

Muối calci tiêm tĩnh mạch hấp thu trực tiếp vào tuần hoàn. Sau khi tiêm tĩnh mạch, nồng độ calci trong máu tăng lên ngay sau khi tiêm và có thể trở về giá trị trước đó trong vòng 30 phút đến 2 giờ. Sau khi hấp thu, calci đi vào dịch ngoại bào và sau đó nhanh chóng đi vào mô bộ xương. Tuy nhiên việc dùng calci không kích thích tạo mô xương.

Nồng độ calci toàn phần trong máu bình thường có từ 9 - 10,4 mg/

decilít, nhưng chỉ có ion calci mới có tác động sinh lý.

Sau khi dùng, ion calci thải trừ ra nước tiểu, được lọc tại cầu thận và có một lượng nhất định được tái hấp thu. Sự tái hấp thu ở ống thận là rất lớn vì có 98% lượng ion calci đã tái hấp thu trở lại tuần hoàn. Sự tái hấp thu này được điều chỉnh mạnh bởi hormon cận giáp (parathyroid) (PTH) và cũng bị ảnh hưởng bởi sự lọc Na^+ , sự có mặt của các anion không tái hấp thu, các chất lợi niệu. Các chất lợi niệu có hoạt tính trên nhánh lèn của quai Henle làm tăng calci niệu. Trước đó, chỉ có các thuốc lợi niệu thiazid là không có sự gắn kết giữa thải trừ Na^+ và Ca^{++} nên làm giảm calci niệu. Hormon cận giáp thường xuyên điều chỉnh nồng độ calci trong máu bằng tác động lên ống thận. Calci niệu chỉ bị ảnh hưởng rất nhỏ bởi chế độ ăn ít calci ở người bình thường.

Calci qua nhau thai và đạt nồng độ trong máu thai nhi cao hơn trong máu của mẹ. Calci bài tiết khá nhiều vào sữa trong thời kỳ cho con bú. Calci bài tiết chủ yếu vào phân, gồm calci không hấp thu, bài tiết qua mật và dịch tụy vào lòng ống tiêu hóa. Cation calci chỉ bài tiết vào nước tiểu một lượng nhỏ, có một ít thải trừ qua mồ hôi.

Chỉ định

Các trường hợp cần tăng nhanh nồng độ ion calci trong máu như: Co giật do hạ calci huyết ở trẻ sơ sinh, co thắt thanh quản do hạ calci huyết, thiếu năng cản giáp trạng gây co cứng cơ (kiểu tetani), hạ calci huyết do tái khoáng hóa; sau phẫu thuật cường cản giáp; hạ calci huyết do thiếu vitamin D, nhiễm kiềm. Sau truyền máu khối lượng lớn chứa calci citrat gây giảm Ca^{++} máu. Trường hợp tăng kali huyết cấp tính ($\text{K}^+ > 7 \text{ mEq/lít}$), để giảm tác dụng gây ức chế tim, biểu hiện trên điện tâm đồ.

Trường hợp tăng magnesi huyết nghiêm trọng, calci clorid cũng được sử dụng nhằm mục đích điều trị các tác động gây ức chế hệ thần kinh trung ương khi dùng quá liều magnesi sulfat, điều trị loạn nhịp ác tính có liên hệ tới tăng magnesi huyết.

Quá liều thuốc chẹn kênh calci (sử dụng đang khảo sát).

Chống chỉ định

Rung thắt trong hồi súp tim; không khuyên điều trị theo thường lệ trong ngừng tim (bao gồm suy tim thu, rung tim thất, nhịp tim nhanh thất không mạch, hoặc hoạt động điện không mạch), tăng calci máu, như ở người bị tăng nồng cản giáp, quá liều do vitamin D, do độc tính của digoxin hoặc nghi do digoxin; sỏi thận và suy thận nặng; người bệnh đang dùng digitalis, epinephrin; u ác tính tiêu xương; calci niệu nặng; loãng xương do bất động.

Thận trọng

Tránh tiêm tĩnh mạch nhanh (dưới 100 mg/phút) trừ khi cần cho thuốc khẩn cấp. Tránh thoát mạch. Dùng thận trọng với người bệnh tăng phosphat huyết, nhiễm acid đường hô hấp, giảm chức năng thận, hoặc suy hô hấp hoặc toan máu; tác dụng acid hóa của calci clorid có thể làm tăng tác dụng nhiễm acid. Dùng thận trọng với người bệnh suy thận mạn tính để tránh tăng calci máu; cần thiết thường xuyên kiểm tra calci và phospho trong máu. Dùng thận trọng với người bệnh giảm kali huyết hoặc đang điều trị digitalis vì mức calci trong máu tăng nhanh có thể đẩy nhanh loạn nhịp tim. Các dung dịch có thể chứa nhôm, có thể xảy ra các mức độ độc sau khi dùng thuốc kéo dài ở người bệnh suy giảm chức năng thận. Tránh nhiễm acid chuyển hóa (chỉ dùng calci clorid 2 - 3 ngày, sau đó chuyển sang dùng một muối calci khác).

Thời kỳ mang thai

Không gây hại khi dùng liều theo nhu cầu hàng ngày.

Thời kỳ cho con bú

Không gây hại khi dùng liều theo nhu cầu hàng ngày.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

Tuần hoàn: Hạ huyết áp (chóng mặt), giãn mạch ngoại vi.

Tiêu hóa: Táo bón, đầy hơi, buồn nôn, nôn.

Da: Đỏ da, ngoại ban, đau hoặc rát bỏng nơi tiêm, đau nhói dây thần kinh. Bốc nóng và cảm giác nóng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100

Thần kinh: Vã mồ hôi.

Tuần hoàn: Loạn nhịp, rối loạn chức năng tim cấp.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Huyết khối.

ADR chưa xác định tần lẻ

Tiêu hóa: Kích ứng, vị nồng như phán viết.

Da: Ngầm vôi da.

Tuần hoàn: Nhịp tim chậm, ngừng tim, ngất.

Gan: Tăng amylase trong máu.

Thận: Sỏi thận.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng calci máu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể điều trị ngầm calci clorid quanh mạch như sau: Ngừng ngay tiêm tĩnh mạch; truyền dung dịch natri clorid 0,9% vào vùng bị ngầm cho loãng đi; chườm nóng tại chỗ.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Cách 10 - 20 phút tiêm tĩnh mạch 1 000 mg (tổng cộng 4 liều) hoặc cách 2 - 3 phút tiêm tĩnh mạch 1 000 mg cho đến lúc đạt được tác dụng lâm sàng, nếu có đáp ứng thuận lợi hãy cân nhắc truyền tĩnh mạch. Truyền tĩnh mạch: 20 - 50 mg/kg thể trọng/giờ.

AHFS Drug Information 2010 giới thiệu sử dụng chưa ghi nhận: Trong test thử truyền calci, tiêm tĩnh mạch calci với liều 0,25 mEq (18,38 mg calci clorid)/kg/giờ trong thời gian 3 giờ; xác định nồng độ gastrin trong huyết thanh 30 phút 1 lần trong 4 giờ. Phân lớn những người bệnh bị hội chứng Zollinger-Ellison, có nồng độ gastrin trong huyết thanh trước khi truyền tăng trên 50% hoặc lớn hơn 500 pg/ml trong thời gian truyền. Trong chẩn đoán carcinom tuyến giáp tuy, tiêm tĩnh mạch khoảng 7 mEq calci (514,7 mg calci clorid) trong 5 - 10 phút; ở người bệnh bị carcinom tuyến giáp tuy, nồng độ calcitonin trong huyết tương cao hơn nồng độ cơ bản bình thường.

Liều lượng:

Liều lượng được biểu thị dưới dạng calci clorid, dựa vào nồng độ dung dịch calci clorid 100 mg/ml (10%), tương đương với 27,2 mg calci/ml hoặc 1,36 mEq calci/ml.

Chống hạ calci huyết hoặc bổ sung chất điện giải (tiêm tĩnh mạch): Trẻ em: 10 - 20 mg cho 1 kg thể trọng, tiêm chậm, cứ 4 - 6 giờ nhắc lại nếu cần.

Liều khuyến cáo của nhà sản xuất: 2,7 - 5 mg/kg/liều, cách nhau 4 - 6 giờ.

Người lớn: 500 mg tới 1 g (136 - 272 mg calci)/liều, cách 6 giờ. Tiêm tĩnh mạch chậm với tốc độ không vượt quá 0,5 ml (13,6 mg ion calci) tới 1 ml (27,2 mg calci) trong 1 phút. Có thể dùng nhắc lại liều cách quãng 1 đến 3 ngày tùy theo đáp ứng của người bệnh và nồng độ calci trong huyết thanh.

Đảo ngược tác dụng chẹn thận kinh cơ do polymyxin và các chất gây mê: 1 g calci clorid (272 mg calci).

Điều trị tăng kali huyết có độc tính tim thứ phát:

2,25 - 14 mEq calci (165,4 - 1029,4 mg calci clorid)/liều. Tiêm tĩnh mạch, đồng thời theo dõi điện tâm đồ. Có thể nhắc lại liều sau 1 - 2 phút nếu cần. Hoặc điều trị tăng kali huyết kèm theo nồng độ kali tăng lên nghiêm trọng (> 7 mEq/lít), có những thay đổi độc tính

trên điện tâm đồ) ở người lớn: Tiêm tĩnh mạch 6,8 - 13,6 mEq calci (500 - 1 000 mg calci clorid), dùng dung dịch tiêm calci clorid 10% (5 - 10 ml) trong 2 - 5 phút để làm giảm tác dụng của kali tại màng tế bào cơ tim (ví dụ giảm nguy cơ rung tâm thất).

Điều trị ngộ độc magnesi ở người lớn:

Liều dùng ban đầu là 7 mEq calci (514,7 mg calci clorid), tiêm tĩnh mạch; sau đó điều chỉnh liều theo đáp ứng của người bệnh. *Hoặc điều trị tăng magnesi huyết ở người lớn:* Tiêm tĩnh mạch liều 6,8 - 13,6 mEq (500 - 1 000 mg calci clorid), dùng dung dịch tiêm calci clorid 10% (5 - 10 ml) và tiêm nhắc lại nếu cần.

Điều trị cấp cứu tim mạch do liên quan đến độc tính của tác nhân chẹn kênh calci ở trẻ em:

Tiêm tĩnh mạch calci với liều 0,272 mEq/kg, bằng cách dùng 0,2 ml calci clorid 10% cho 1 kg thể trọng, tiêm trong 5 - 10 phút. Nếu quan sát thấy có tác dụng hữu ích thì truyền tĩnh mạch calci clorid với liều 0,27 - 0,68 mEq calci (20 - 50 mg calci clorid)/kg/giờ. Cần theo dõi nồng độ của calci để đề phòng tăng calci huyết.

Cũng dùng calci tiêm tĩnh mạch trong truyền thay máu:

Liều calci ở trẻ sơ sinh truyền thay máu là 0,45 mEq calci (33 mg calci clorid) cho 100 ml máu citrat, dùng sau truyền thay máu. Liều calci ở người lớn truyền thay máu citrat là khoảng 1,35 mEq calci nguyên tố (99 mg calci clorid) cho 100 ml máu citrat, tiêm tĩnh mạch cùng lúc với truyền thay máu citrat.

Điều trị hồi sức tim phổi:

Liều người lớn: Khi dùng calci để hỗ trợ hoạt động tim mạch tiến triển (advanced) trong lúc hồi sức tim phổi, liều khuyên dùng calci clorid tiêm tĩnh mạch là 0,109 - 0,218 mEq calci (8 - 16 mg calci clorid) cho 1 kg thể trọng; có thể nhắc lại liều nếu cần. Hoặc, dùng liều calci tiêm tĩnh mạch 7 - 14 mEq (515 - 1 029 mg calci clorid). Khi dùng calci clorid tiêm trong tim vào khoang tâm thất trong lúc hồi sức tim, thì liều dùng cho người lớn thông thường là 2,7 - 5,4 mEq calci nguyên tố (200 - 400 mg calci clorid).

Liều trẻ em: Liều khuyên dùng calci clorid cho trẻ em tiêm tĩnh mạch là 0,272 mEq calci (20 mg calci clorid) cho 1 kg thể trọng; ở trẻ em bệnh nguy kịch, calci clorid có sinh khả dụng lớn hơn calci gluconat. Liều 0,2 ml calci clorid 10% cho 1 kg thể trọng tương đương với 20 mg calci clorid hoặc 5,4 mg calci nguyên tố cho 1 kg thể trọng. Cần tiêm chậm liều thích hợp theo đường tiêm tĩnh mạch.

Điều trị co cứng cơ:

Liều trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ và trẻ em: Tiêm tĩnh mạch 10 mg calci clorid/kg thể trọng trong 5 - 10 phút, có thể nhắc lại liều sau 6 giờ hoặc truyền tiếp với liều 200 mg/kg/ngày.

Liều người lớn: Tiêm tĩnh mạch 1 000 mg calci clorid trong 10 - 30 phút, có thể dùng nhắc lại sau 6 giờ.

Suy giảm chức năng thận: Trường hợp suy giảm chức năng thận có độ thanh thải < 25 ml/phút, có thể cần phải điều chỉnh liều lượng tùy thuộc vào mức calci huyết thanh.

Cách dùng: Chỉ dùng tiêm tĩnh mạch; tránh thoát mạch. Tránh tiêm nhanh (không được quá 100 mg/phút). Có thể cho trong 2 - 5 phút nếu cần tăng nhanh nồng độ calci huyết thanh. Để tiêm truyền tĩnh mạch, pha loãng đến nồng độ calci clorid tối đa 20 mg/ml và truyền trong 1 giờ hoặc liều calci clorid không lớn hơn 45 - 90 mg/kg/giờ (0,6 - 1,2 mEq calci/kg/giờ); tốt hơn là nén tiêm qua tĩnh mạch trung tâm hoặc tĩnh mạch sâu; không dùng những tĩnh mạch nhỏ ở chân tay hay tĩnh mạch da đầu để tiêm tĩnh mạch vì có thể xảy ra bong vảy và hoại tử nghiêm trọng. Cần theo dõi điện tâm đồ nếu tiêm truyền calci nhanh hơn 2,5 mEq/phút; ngừng tiêm truyền nếu người bệnh kêu đau hoặc khó chịu. Làm ấm đến nhiệt độ cơ thể. Không truyền calci clorid trong cùng đường tiêm tĩnh mạch với các dung dịch chứa phosphat.

Các thông số cần theo dõi: Theo dõi vị trí tiêm truyền, điện tâm đồ khi thích hợp; calci trong huyết thanh và calci ion hóa (bình thường: 8,5 - 10,2 mg/decilít (tổng cộng); 4,5 - 5,0 mg/decilít (ion hóa), albumin, phosphat huyết thanh.

Tương tác thuốc

Những thuốc sau đây ức chế bài trừ calci qua thận: Các thiazid, clopamid, ciprofloxacin, clorthalidon, thuốc chống co giật.

Calci làm tăng độc tính của digoxin đối với tim.

Nồng độ calci trong máu tăng làm tăng tác dụng ức chế enzym $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ATPase của glycosid trợ tim.

Calci clorid có thể làm giảm tác dụng của các dẫn xuất biphosphonat, các chất phong bế kênh calci, doputamin, eltrombopag, các chất bổ sung phosphat, các sản phẩm tuyển giáp, trientin.

Tác dụng của calci clorid có thể bị giảm bởi trientin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín ở nhiệt độ 20 - 35 °C. Không làm đông lạnh các dung dịch tiêm; các dung dịch truyền tĩnh mạch ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng.

Tương kỵ

Calci clorid bị kết tủa bởi carbonat, bicarbonat, phosphat, sulfat và tartrat.

Quá liều và xử trí

Khi nồng độ calci trong huyết thanh vượt quá 2,6 mmol/lít (10,5 mg/100 ml) được coi là tăng calci huyết. Không chỉ định thêm calci hoặc bắt cứ thuốc gì gây tăng calci huyết để giải quyết tình trạng tăng calci huyết nhẹ ở người bệnh không có triệu chứng và chức năng thận bình thường. Khi nồng độ calci trong huyết thanh vượt quá 2,9 mmol/lít (12 mg/100 ml), phải ngay lập tức dùng các biện pháp sau đây:

Bù nước bằng tiêm tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9%. Làm lỏi niệu bằng furosemid hoặc acid ethacrynic, nhằm làm hạ nhanh calci và tăng thải trừ natri khi dùng quá nhiều dung dịch natri clorid 0,9%.

Theo dõi nồng độ kali và magnesi trong máu để sớm bồi phụ, để phòng biến chứng trong điều trị.

Theo dõi điện tâm đồ và có thể sử dụng các chất chẹn beta-adrenergic để phòng loạn nhịp tim nặng.

Có thể thâm tách máu, dùng calcitonin và adrenocorticoid trong điều trị. Xác định nồng độ calci trong máu một cách đều đặn để có hướng dẫn điều chỉnh cho điều trị.

Thông tin qui chế

Calci 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.

CALCI GLUCONAT

Tên chung quốc tế: Calcium gluconate.

Mã ATC: A12AA03, D11AX03.

Loại thuốc: Thuốc bổ sung calci; thuốc giải độc acid hydrofluoric.

Dạng thuốc và hàm lượng

Ông/lọ tiêm: 500 mg/5 ml, 1 g/10 ml, 5 g/50 ml, 10 g/100 ml, 20 g/200 ml. Mỗi millilit chứa 100 mg calci gluconat hoặc 9 mg (0,46 mEq) ion Ca^{++} .

Viên nén: 0,5 g; 0,65 g; 1 g. Mỗi viên lòn lợt chứa 500 mg calci gluconat hoặc 45 mg ion Ca^{++} ; 650 mg calci gluconat hoặc 58,5 mg

ion Ca⁺⁺; 1 000 mg calci gluconat hoặc 90 mg ion Ca⁺⁺.
Viên nang: 515 mg; 700 mg. Mỗi viên lùn lợt chứa 515 mg calci gluconat hoặc 50 mg ion Ca⁺⁺; 700 mg calci gluconat hoặc 65 mg ion Ca⁺⁺.

Viên sủi bột: 1 g. Mỗi viên chứa 1 000 mg calci gluconat hoặc 90 mg ion Ca⁺⁺.

Bột: 347 mg/thia (480 g). Mỗi thia chứa 347 mg calci gluconat hoặc 31,23 mg ion Ca⁺⁺.

Chế phẩm tùy ứng: Pha chế gel calci gluconat bằng cách nghiền 3,5 g calci gluconat viên thành bột mịn, cho bột này vào một tuyp (5 oz) chất bôi trơn tan trong nước dùng trong phẫu thuật.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Chế phẩm bổ sung dinh dưỡng calci được sử dụng để dự phòng hoặc điều trị thiếu calci trong cân bằng calci, giúp dự phòng hoặc làm giảm tốc độ mất xương trong bệnh loãng xương. Calci trong các muối calci tiết chế hoạt động của thần kinh và cơ qua điều chỉnh nồng độ ion calci trong dịch màng tế bào. Calci cần thiết để duy trì bảo toàn chức năng của hệ thống thần kinh, hệ thống cơ và hệ thống bộ xương và tính thẩm qua màng tế bào và mao mạch.

Calci gluconat tiêm (dung dịch 10%; 9 mg hoặc 0,46 mEqCa⁺⁺/ml) là nguồn cung cấp ion calci có sẵn và được dùng điều trị hạ calci huyết trong các bệnh cần tăng nhanh nồng độ ion calci huyết như: Co giật do hạ calci huyết ở trẻ sơ sinh, do suy cận giáp, hạ calci huyết do bù chất điện giải, sau phẫu thuật cường cận giáp, thiếu vitamin D, nhiễm kiềm. Calci gluconat có thể được sử dụng như một chất bù điện giải, một chất chống tăng kali và magnesi huyết. Phần lớn các thầy thuốc lâm sàng đều cho calci gluconat tiêm tĩnh mạch là muối được lựa chọn để điều trị giảm calci huyết cấp tính. Một số thầy thuốc lâm sàng cho rằng calci gluconat là sự điều trị lựa chọn cho những trường hợp bị độc hại do magnesi ở những phụ nữ có thai bị chứng kinh giật.

Hạ calci huyết mạn xảy ra trong các trường hợp: Suy cận giáp mạn và giả suy cận giáp, nhuyễn xương, còi xương, suy thận mạn, hạ calci huyết do dùng thuốc chống co giật, hoặc khi thiếu vitamin D. Thiếu calci xảy ra khi chế độ ăn hàng ngày không cung cấp đủ calci, đặc biệt là ở thiếu nữ và người cao tuổi, phụ nữ trước và sau thời kỳ mãn kinh, thiếu niêm. Do tăng nhu cầu về calci nên trẻ em và phụ nữ là người có nhiều nguy cơ nhất.

Giảm calci huyết gây ra các chứng: Co giật, cơn tetani, rối loạn hành vi và nhân cách, chậm lớn và chậm phát triển trí não, biến dạng xương, thường gấp nhất là còi xương ở trẻ em và nhuyễn xương ở người lớn. Sự thay đổi xảy ra trong nhuyễn xương bao gồm mềm xương, đau kiêu thấp trong xương ống chân và thắt lưng, yếu toàn thân kèm đi lại khó và gãy xương tự phát.

Việc bổ sung calci được sử dụng như một phần của việc phòng và điều trị bệnh loãng xương ở người ăn uống thiếu calci. Uống calci gluconat tan trong nước lợi hơn dùng muối calci tan trong acid, đối với người bệnh giảm acid dạ dày hoặc dùng thuốc giảm acid dịch vị như thuốc kháng thụ thể H₂.

Calci gluconat tiêm cũng được dùng trong trường hợp hạ calci huyết do ngộ độc ethylen glycol (phụ thuộc vào nồng độ calci trong máu), hạ calci huyết và hạ huyết áp do nhiễm độc toàn thân acid hydrofluoric. Các cation hóa trị 2 (thí dụ calci) cũng có thể liên kết với fluorid tự do và do đó giải độc HF khi tiêm calci gluconat.

Dược động học

Sự hấp thu calci ở ruột ty lệ nghịch với lượng calci ăn vào, vì vậy khi chế độ ăn ít calci sẽ dẫn đến tăng hấp thu bù, phần nào do tác động của vitamin D. Ở dạng hoạt hóa, vitamin D cần cho sự hấp thu calci và làm tăng khả năng cơ chế hấp thu. Calci được hấp thu

ở dạng ion hòa tan; độ hòa tan của calci tăng trong môi trường acid (pH ở ruột có tính acid là cần thiết để ion hóa calci, pH kiềm ngăn cản sự hấp thu).

Sinh khả dụng của calci uống từ nguồn không phải thức ăn và từ các chất bổ sung phụ thuộc vào pH ở ruột, vào lúc có hoặc không có thức ăn và vào liều sử dụng. Dùng một liều calci 250 mg cùng bữa ăn sáng tiêu chuẩn, calci có sinh khả dụng uống ở người lớn trong khoảng từ 25% đến 35% với các loại muối calci khác nhau. Hấp thu calci bị giảm khi không có thức ăn. Mức độ hấp thu lớn nhất của calci từ các chất bổ sung khi đưa calci vào cơ thể với liều 500 mg hoặc ít hơn.

Hấp thu ion calci thay đổi theo tuổi, hấp thu cao nhất ở tuổi thơ áu (khoảng 60%), giảm xuống đến khoảng 28% ở trẻ em trước tuổi dậy thì, và lại tăng lên trong thời kỳ đầu của tuổi dậy thi (khoảng 34%); sự hấp thu phân đoạn còn lại là khoảng 25% ở người lớn trẻ tuổi, nhưng lại tăng lên trong 2 quý cuối của thai kỳ. Hấp thu giảm sút ở tuổi cao, trung bình giảm khoảng 0,21% hàng năm ở phụ nữ thời kỳ sau mãn kinh. Sự hấp thu giảm sút tương tự hình như cũng xảy ra ở tuổi cao của đàn ông.

Hấp thu calci bị chậm bởi một số anion (như oxalat, phytat, sulfat) và các acid béo, các chất này kết tủa hoặc tạo phức hợp với các ion calci; tuy nhiên pH ruột từ 5 đến 7 tạo điều kiện hòa tan và phân ly tối đa những phức hợp này. Do đó, calci có thể được hấp thu rất ít từ những thức ăn giàu acid oxalic hoặc acid phytic. Mặc dù đậu tương chứa hàm lượng acid phytic cao, nhưng hấp thu calci ở loại thực phẩm này lại tương đối cao. Glucocorticoid và nồng độ calcitonin trong huyết thanh thấp có thể làm giảm hấp thu calci. Hấp thu calci giảm ở người bệnh có kèm các chứng thiếu toan dịch vị, kém hấp thu mẫn tính ở ruột, loạn dưỡng xương ở thận, chứng phân có mỡ, ỉa chảy hoặc urê máu.

Sau khi dùng, lượng ion calci thải qua nước tiểu là hiệu số lượng được lọc tại cầu thận và lượng được tái hấp thu. Sự tái hấp thu ở ống thận rất có hiệu lực vì có đến hơn 98% lượng ion calci lọc qua cầu thận được tái hấp thu vào máu. Hiệu quả tái hấp thu được điều hòa chính bởi hormon cận giáp và cũng bị ảnh hưởng bởi sự thanh lọc Na⁺, sự có mặt của các anion không bị tái hấp thu, và các chất lợi niệu. Thuốc lợi niệu tác động tại nhánh lên của quai Henle làm tăng calci niệu. Ngược lại chỉ có thuốc lợi niệu thiazid là không gắn liền sự thải trừ Na⁺ và Ca⁺⁺, dẫn đến giảm calci niệu. Hormon cận giáp luôn điều hòa nồng độ ion calci huyết bằng tác động lên ống thận.

Sau khi hấp thu, đầu tiên calci đi vào dịch ngoại bào, sau đó nhanh chóng đưa vào các mô bô xương. Tuy nhiên, dùng calci không kích thích tạo xương. Xương chứa 99% calci của cơ thể, 1% còn lại phân bố đều giữa các dịch nội bào và ngoại bào.

Nồng độ calci toàn phần trong huyết thanh bình thường là 9 - 10,4 mg/decilit, nhưng chỉ ion calci là có hoạt tính sinh lý. Calci dưới dạng ion chiếm 50% và calci dưới dạng phức hợp với phosphat, citrat và các anion khác chiếm 5% nồng độ calci toàn phần trong huyết thanh. Khoảng 45% calci trong huyết thanh liên kết với protein của huyết tương. Tăng protein huyết gắn liền với tăng nồng độ calci toàn phần trong huyết thanh; hạ protein huyết thì nồng độ calci toàn phần trong huyết thanh bị giảm. Chứng nhiễm acid làm cho nồng độ calci tăng lên, trong khi chứng nhiễm kiềm thúc đẩy nồng độ ion calci trong huyết thanh giảm xuống. Calci niệu chỉ bị ảnh hưởng ít bởi chế độ ăn calci ở người bình thường. Calci thừa dù thải trừ chủ yếu qua thận. Phần calci không hấp thu sẽ thải trừ chủ yếu ở phân, cũng thải trừ ở mật và dịch tụy; 20% calci thải trừ ở nước tiểu. Một số ít thải trừ qua mồ hôi, da, tóc, móng. Calci qua nhau thai và phân bố vào sữa mẹ.

Chỉ định

Hạ calci huyết cấp (tetani, tetani trẻ sơ sinh, do thiếu năng cản giáp, do hội chứng hạ calci huyết, do tái khoáng hóa sau phẫu thuật tăng năng cản giáp, do thiếu vitamin D), dự phòng thiếu calci huyết khi thay máu.

Điều trị bằng thuốc chống co giật trong thời gian dài (tăng huy vitamin D).

Dự phòng bổ sung calci và điều trị loãng xương.

Chế độ ăn thiếu calci, đặc biệt trong thời kỳ nhu cầu calci tăng; Thời kỳ tăng trưởng, thời kỳ mang thai, thời kỳ cho con bú, người cao tuổi.

Rối loạn tim do tăng kali huyết, hồi sức tim khi epinephrin không cải thiện được co thắt cơ tim, tăng magnesi huyết ở phụ nữ có thai bị chứng kinh giật.

Sau truyền máu khôi lượng lớn chứa calci citrat gây giảm Ca⁺⁺ máu.

Điều trị tại chỗ bong acid hydrofluoric.

Chống chỉ định

Quá mẫn với calci gluconat hay với bất kỳ thành phần nào chứa trong thuốc; rung thất trong hồi sức tim; bệnh tim và bệnh thận; tăng calci huyết; u ác tính phá hủy xương; calci niệu nặng và loãng xương do bất động; người bệnh đang dùng digitalis (vì nguy cơ ngộ độc digitalis); nghi ngờ bị ngộ độc do digoxin. Chống chỉ định tiêm tĩnh mạch khi nồng độ calci trong huyết thanh trên mức bình thường.

Thận trọng

Thuốc tiêm calci gluconat chỉ được dùng theo đường tiêm tĩnh mạch, không được tiêm dưới da hoặc tiêm bắp.

Tránh tiêm tĩnh mạch quá nhanh (trên 5 ml/phút) và tránh thoát ra ngoài tĩnh mạch; dùng thận trọng trong trường hợp suy hô hấp, nhiễm toan máu, suy thận, bị sarcoid, và người bệnh có tiền sử sỏi thận; tăng calci huyết có thể xảy ra khi chức năng thận giảm, dung dịch có thể chứa nhôm, các mức độ độc có thể xảy ra khi dùng kéo dài ở người bệnh rối loạn chức năng thận; cần thường xuyên kiểm tra calci huyết, cần duy trì nồng độ calci huyết thanh ở mức 9 - 10,4 mg/decilit; tránh nhiễm toan chuyển hóa (chỉ dùng 2 - 3 ngày sau đó chuyển sang dùng các muối calci khác). Phải tránh dùng calci tiêm cho người bệnh đang dùng glycosid trợ tim, calci gluconat tiêm có thể đẩy nhanh loạn nhịp, có thể gây ngừng tim, dùng thận trọng cho người có bệnh tim; khi thật cần, phải tiêm chậm calci với lượng nhỏ và theo dõi chặt chẽ điện tâm đồ. Tăng calci huyết và tăng calci niệu có thể phát triển ở liều điều trị dùng trong thời gian dài; chứng giảm năng tuyến cận giáp có thể gây tăng calci huyết và tăng calci niệu, đặc biệt ở người bệnh dùng vitamin D liều cao. Dùng thận trọng cho người bệnh bị tăng phosphat huyết nặng.

Thời kỳ mang thai

Không gây hại khi dùng liều theo nhu cầu thông thường hàng ngày. Tuy nhiên, người mang thai nên được cung cấp calci bằng chế độ ăn uống đầy đủ. Dùng quá nhiều loại vitamin và calci cùng các chất khoáng khác có thể gây hại cho mẹ hoặc thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Không gây hại khi dùng liều theo nhu cầu thông thường hàng ngày. Calci vào sữa mẹ trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

Tuần hoàn: Hạ huyết áp (chóng mặt), giãn mạch ngoại vi.

Tiêu hóa: Táo bón, đầy hơi, buồn nôn, nôn.

Da: Đỏ da, nổi ban, đau hoặc nóng nơi tiêm, cảm giác ngứa buốt.

Đó bừng và/hoặc có cảm giác ấm lên hoặc nóng.

Ít gặp, 1/100 >ADR >1/1 000

Thần kinh: Vã mồ hôi.

Tuần hoàn: Loạn nhịp, rối loạn chức năng tim cấp.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Huyết khối.

Chưa xác định tí lẻ

Nhip tim chậm, ngất có thể xảy ra sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh.

Vị phán, rối loạn tiêu hóa, gây kích ứng dạ dày ruột (thuốc uống).

Áp xe và hoại tử sau khi tiêm bắp.

Cảm giác ngột ngạt, cảm giác đau nhói dây thần kinh.

Ngừng tim.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Thoát thuốc quanh mạch nơi tiêm, có thể điều trị như sau:

Ngừng ngay tiêm tĩnh mạch. Tiêm truyền dung dịch natri clorid 0,9% vào vùng đó. Chườm nóng nơi tiêm.

Điều trị thoát mạch bằng hyaluronidase: Thêm 1 ml nước cát tiêm hay dung dịch natri clorid 0,9% vào lọ 150 dvqt hyaluronidase để có nồng độ 150 dvqt/ml; hòa trộn 0,1 ml dung dịch trên với 0,9 ml nước cát tiêm hay dung dịch natri clorid 0,9% trong bơm tiêm 1 ml để có nồng độ cuối cùng 15 dvqt/ml. Tiêm vào vùng thoát mạch càng sớm càng tốt sau khi phát hiện thoát mạch.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Có thể dùng calci gluconat bằng đường tiêm, uống hoặc tại chỗ. Calci gluconat tiêm chỉ được tiêm tĩnh mạch, không được tiêm bắp thịt, tiêm vào cơ tim, tiêm dưới da (trừ trường hợp điều trị ngộ độc acid hydrofluoric) hoặc không được để thuốc thoát ra khỏi mạch vào các mô khi tiêm vì có thể gây hoại tử mô và/hoặc tróc vảy và áp xe.

Calci gluconat dạng uống được dùng điều trị hạ calci huyết mạn và thiếu calci.

Dạng gel calci gluconat dùng tại chỗ là biện pháp hàng đầu để điều trị bong acid hydrofluoric trên da sau khi đã tưới rửa vết bong. Trong trường hợp bong vừa đến bong nặng ở tay và chân, cần truyền calci gluconat vào động mạch, đặc biệt ở người bệnh có đau kéo dài sau khi đã tưới rửa vết bong và đã bôi gel calci gluconat tại chỗ.

Một số công trình giới thiệu sử dụng chưa ghi nhãn: Dung dịch calci gluconat 10% truyền tĩnh mạch để điều trị quá liều thuốc chẹn kênh calci.

Liều lượng được biểu thị theo mmol calci hoặc mEq calci, mg calci hoặc lượng muối calci. 11,2 g calci gluconat (monohydrat) tương ứng với 1 g calci.

Uống: Dùng với nhiều nước trong bữa ăn hoặc sau bữa ăn; đối với loại thuốc kết hợp phosphat, uống khi bụng đói trước bữa ăn để có tác dụng tối ưu; có thể cho bột thuốc vào thức ăn.

Tiêm tĩnh mạch: Để tiêm tĩnh mạch trực tiếp, truyền chậm vào tĩnh mạch trong 3 - 5 phút hoặc với tốc độ tối đa 50 - 100 mg calci gluconat/phút qua kim tiêm nhỏ vào tĩnh mạch lớn để tránh tăng calci huyết thanh quá nhanh và tránh thoát mạch; trong trường hợp ngừng tim, có thể tiêm trong 10 - 20 giây.

Truyền tĩnh mạch: Pha loãng đến nồng độ 50 mg/ml và truyền với liều 120 - 240 mg/kg thể trọng trong 1 giờ.

Không được tiêm bắp hoặc tiêm dưới da vì có thể gây bong vảy hoặc hoại tử nghiêm trọng; thoát mạch calci có thể dẫn tới tróc mô và hoại tử nghiêm trọng. Không dùng những tĩnh mạch da dầu hay tĩnh mạch nhỏ ở chân, tay để tiêm tĩnh mạch. Không dùng trong khí quản.

Dùng tại chỗ: Xoa bóp gel calci gluconat vào vùng đau trong 15 phút.

Liều lượng

Bổ sung dinh dưỡng, liều uống hàng ngày (tính theo calci nguyên tố):

Trẻ em: 0 - 6 tháng: 210 mg/ngày; 7 - 12 tháng: 270 mg/ngày; 1 - 3 tuổi: 500 mg/ngày; 4 - 8 tuổi: 800 mg/ngày; 9 - 18 tuổi: 1 300 mg/ngày.

Người lớn: 19 - 50 tuổi: 1 000 mg/ngày; ≥ 51 tuổi: 1 200 mg/ngày.

Phụ nữ trong thời kỳ mang thai/thời kỳ cho con bú: Liều giống như liều người lớn.

Chóng hạ calci huyết (liều phụ thuộc vào tình trạng lâm sàng và mức calci huyết thanh tính theo calci gluconat):

Liều uống:

Trẻ sơ sinh: 500 - 1 500 mg/kg thể trọng/ngày, chia làm 4 - 6 lần; trẻ con và trẻ em: 500 - 725 mg/kg thể trọng/ngày, chia làm 3 - 4 lần.

Người lớn: 500 mg đến 2 g/lần, 2 - 4 lần/ngày.

Liều tiêm tĩnh mạch:

Trẻ sơ sinh: 200 - 800 mg/kg thể trọng/ngày, truyền tĩnh mạch liên tục hoặc chia làm 4 lần tiêm tĩnh mạch. Trẻ em: 200 - 500 mg/kg thể trọng/ngày, truyền tĩnh mạch liên tục hoặc chia làm 4 lần tiêm tĩnh mạch.

Người lớn: 2 - 15 g/ngày, truyền tĩnh mạch liên tục hoặc chia làm nhiều lần tiêm tĩnh mạch.

Hạ calci huyết sau truyền máu citrat, liều tiêm tĩnh mạch:

Trẻ sơ sinh và trẻ em: Dùng liều 98 mg calci gluconat (0,45 mEq calci nguyên tố) cho 100 ml máu citrat đã truyền.

Người lớn: Dùng liều 500 mg đến 1 g calci gluconat cho 500 ml máu citrat (truyền vào tĩnh mạch khác). Cũng khuyên dùng liều duy nhất đến 2 g.

Lưu ý: Nói chung không khuyên dùng thông thường calci khi không có các dấu hiệu/triệu chứng giảm calci huyết. Có một số khuyến cáo đã công bố hạ calci huyết có khả năng xảy ra trong khi truyền máu citrat khối lượng lớn; tuy nhiên nhiều thày thuốc lâm sàng khuyên chỉ thay thế theo các biểu hiện lâm sàng có giảm calci huyết và/hoặc theo sự theo dõi thường kỳ ion calci.

Co cứng cơ do hạ calci huyết, liều tiêm tĩnh mạch (tính theo calci gluconat):

Trẻ sơ sinh và trẻ em: 100 - 200 mg/kg/liều, tiêm trong 5 - 10 phút, cách 6 - 8 giờ, có thể nhắc lại liều hoặc theo cách truyền một liều tối đa 500 mg/kg/ngày.

Người lớn: 1 - 3 g/liều, tiêm tĩnh mạch trong 10 - 30 phút, có thể nhắc lại liều sau 6 giờ.

Ngừng tim khi tăng kali huyết hoặc hạ calci huyết, độc tính magnesi hoặc độc tính chất đối kháng calci. Tiêm tĩnh mạch, tiêm trong xương (I.O) (liều tính theo calci gluconat):

Trẻ sơ sinh và trẻ em: 60 - 100 mg/kg/liều (tối đa: 3 g/liều); nếu cần có thể nhắc lại liều sau 10 phút; nếu có tác dụng, hãy tính đến truyền tĩnh mạch.

Người lớn: 500 - 800 mg (tối đa: 3 g/liều); nếu cần có thể nhắc lại liều sau 10 phút.

Duy trì nhu cầu điện giải hàng ngày, theo đường tĩnh mạch (tính theo calci gluconat):

Trẻ sơ sinh: 645 - 860 mg/kg/ngày; trẻ em < 25 kg: 215 - 430 mg/kg/ngày; trẻ em 25 - 45 kg: 107,5 - 322,6 mg/kg/ngày; trẻ em > 45 kg và người lớn: 43 - 64,5 mg/kg/ngày, hoặc 2,15 - 4,3 g/ngày, hoặc 1,7 - 3,4 g/1 000 kcal/24 giờ.

Bồi phụ dự phòng và điều trị loãng xương, liều uống (tính theo calci nguyên tố):

Người lớn: 500 mg calci nguyên tố, ngày uống 2 - 3 lần; liều khuyến cáo bao gồm cả lượng calci đưa vào cơ thể trong chế độ ăn uống và cần phải điều chỉnh theo chế độ ăn uống của người bệnh; để tăng hấp thu, không dùng quá 500 mg calci nguyên tố/liều.

Suy giảm chức năng thận:

Trường hợp suy giảm chức năng thận có độ thanh thải < 25 ml/phút, có thể phải điều chỉnh liều lượng theo mức calci huyết thanh.

Bôi do acid hydrofluoric: Bôi gel gluconat sau khi đã rửa bằng nhiều nước. Tiêm dưới da chỉ trong trường hợp này, có tác dụng rất tốt trong điều trị bong acid hydrofluoric ở da. Dùng kim tiêm cỡ 25 - 30, với liều lượng 0,5 ml/cm² da, tiêm dưới da vào dưới mô bị bong. Tiêm truyền động mạch 10 ml calci gluconat 10% (94,7 mg ion calci) pha với 40 ml nước muối sinh lý hoặc dung dịch dextrose 5%, truyền khi bị bong vừa và nặng ở tay và chân, trong 4 giờ.

Ngộ độc acid hydrofluoric toàn thân: Thêm 20 ml dung dịch calci gluconat 10% (189 mg ion calci) vào 1 lít dịch truyền đầu tiên.

Sử dụng đang khảo sát:

Quá liều chất chặn kênh calci:

Người lớn: Truyền tĩnh mạch dung dịch calci gluconat 10% với liều 0,6 - 1,2 ml/kg/giờ hoặc tiêm tĩnh mạch 0,2 - 0,5 ml/kg/liều, cách 15 - 20 phút, cho 4 liều (tối đa 2 - 3 g/liều). Trường hợp đe dọa tính mạng, cứ 1 - 10 phút dùng liều 1 g cho đến khi đạt được tác dụng lâm sàng (Có trường hợp hạ huyết áp có súc đề kháng đã sử dụng tổng cộng 12 - 18 g).

Tương tác thuốc

Những thuốc sau đây ức chế thải trừ calci qua thận: Các thiazid, clopamid, ciprofloxacin, chlorthalidon, thuốc chống co giật.

Calci làm giảm hấp thu demeclocyclin, doxycyclin, metacycline, minocycline, oxytetracycline, tetracycline, enoxacin, fleroxacin, levofloxacin, lomefloxacin, norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin, sắt, kẽm, và những chất thiết yếu khác.

Calci làm tăng độc tính đối với tim của các glycosid digitalis vì tăng nồng độ calci huyết sẽ làm tăng tác dụng ức chế Na⁺ - K⁺ - ATPase của glycosid tim.

Calci gluconat có thể làm giảm tác dụng của các dẫn xuất biphosphonat, các chất phong bế kênh calci, dobutamin, eltrombopag, estramustine, các chất bổ sung phosphat, các kháng sinh quinolon, các sản phẩm tuyển giáp, trientin.

Trientin có thể làm giảm tác dụng của calci gluconat.

Glucocorticoid, phenytoin làm giảm hấp thu calci qua đường tiêu hóa. Chế độ ăn có phytat, oxalat làm giảm hấp thu calci vì tạo thành những phức hợp khó hấp thu.

Phosphat, calcitonin, natri sulfat, furosemid, magnesi, cholestyramin, estrogen, một số thuốc chống co giật cũng làm giảm calci huyết.

Thuốc lợi niệu thiazid, trái lại làm tăng nồng độ calci huyết.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ khoảng 15 - 30 °C, trừ những thông báo khác của nhà sản xuất. Không làm đông lạnh các dung dịch; các dung dịch truyền tĩnh mạch ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Chỉ dùng những dung dịch trong; nếu có tinh thể xuất hiện, phải hòa tan lại ở nhiệt độ 30 - 40 °C.

Tương kỵ

Calci gluconat bị kết tủa bởi carbonat, bicarbonat, phosphat, sulfat và tartrat.

Quá liều và xử trí

Nồng độ calci máu vượt quá 2,6 mmol/lít (10,5 mg/100 ml) được coi là tăng calci huyết. Ngừng tiêm calci hoặc bất cứ thuốc gì có khả năng gây tăng calci huyết sẽ có thể giải quyết được tình trạng tăng calci huyết nhẹ ở người bệnh không có biểu hiện triệu chứng lâm sàng và có chức năng thận bình thường.

Khi nồng độ calci huyết vượt quá 2,9 mmol/lít (12 mg/100 ml) phải ngay lập tức dùng các biện pháp sau đây:

Bù dịch bằng truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9%. Cho lợi tiểu cuống búc bằng furosemid hoặc acid ethacrynic để tăng thải trừ nhanh calci và natri khi đã dùng quá nhiều dung dịch natri clorid 0,9%.

Theo dõi nồng độ kali và magnesi trong máu và thay thế máu sớm để phòng biến chứng trong điều trị. Theo dõi điện tâm đồ và có thể sử dụng các chất chẹn beta adrenergic để phòng loạn nhịp tim nặng. Có thể thẩm phân máu, có thể dùng calcitonin và adrenocorticoid trong điều trị.

Xác định nồng độ calci máu theo từng khoảng thời gian nhất định một cách đều đặn để có định hướng cho điều trị.

Thông tin qui chế

Calci gluconat 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

Growpone.

CALCI LACTAT

Tên chung quốc tế: Calcium lactate.

Mã ATC: A12AA05.

Loại thuốc: Thuốc bổ sung calci.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 325 mg (42,25 mg calci); 650 mg (84,5 mg calci).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Calci là một ion ngoài tế bào quan trọng, hóa trị 2. Lượng calci chiếm khoảng 1 - 2% khối lượng cơ thể, và trên 99% calci trong cơ thể được tìm thấy ở xương và răng, phần còn lại có mặt trong dịch ngoại bào, và một lượng nhỏ nằm trong tế bào. Calci ở xương chủ yếu dưới dạng hydroxyapatit. Lượng muối khoáng ở xương chiếm khoảng 40% trọng lượng xương. Xương là một mô động, trong đó diễn ra quá trình tiêu và tạo xương. Hàng năm một phần xương tái tạo lại. Tạo xương nhanh hơn tiêu xương ở trẻ đang lớn, cân bằng ở người trưởng thành khỏe mạnh và chậm lại ở người sau mãn kinh và người cao tuổi ở cả hai giới. Tỷ lệ tái tạo xương đặc (vỏ xương) có thể cao tới 50% hàng năm ở trẻ em và khoảng 5% hàng năm ở người trưởng thành; tái tạo xương xốp gấp khoảng 5 lần tái tạo xương đặc ở người trưởng thành. Ngoài chức năng đỡ cơ thể, bộ xương còn là nơi dự trữ calci. Tuy tập luyện và cung cấp calci có tác động đến khối lượng xương, hiện nay chưa rõ cung cấp calci ảnh hưởng tốt đến xương có phải do tập luyện không. Giảm estrogen lúc mãn kinh làm tăng mức calci ở xương, đặc biệt ở cột sống thắt lưng trong khoảng 5 năm; trong thời gian này, hàng năm mức calci ở xương khoảng 3%. Giảm nồng độ estrogen làm giảm hiệu quả hấp thu calci và làm tăng tốc độ quay vòng xương. Chưa biết tác dụng chính của estrogen đối với calci là ở xương hay ruột. Bổ sung calci cho phụ nữ tiền mãn kinh và thời kỳ đầu sau mãn kinh cho thấy tăng cung cấp calci không ngăn được mất xương xốp nhanh trong 5 năm đầu sau mãn kinh và nhu cầu cung cấp calci cho phụ nữ không tỏ ra thay đổi mạnh sau khi mãn kinh.

Trong huyết tương người, nồng độ calci vào khoảng 8,5 mg đến 10,4 mg/dl (2,1 - 2,6 mmol/lít) trong đó khoảng 45% gắn với protein huyết tương, chủ yếu là albumin và khoảng 10% phức hợp với các chất đậm anionic (như citrat và phosphat). Phần còn lại là calci ion hóa (Ca^{++}).

Ca^{++} rất cần thiết cho nhiều quá trình sinh học: kích thích neuron

thần kinh, giải phóng chất dẫn truyền thần kinh, co cơ, bảo toàn màng và tham gia vào quá trình đông máu. Ca^{++} còn giúp chức năng truyền tin thứ cấp cho hoạt động của nhiều hormon.

Trên hệ tim mạch: ion calci rất cần thiết cho kích thích và co bóp cơ tim cũng như cho sự dẫn truyền xung điện trên một số vùng của cơ tim đặc biệt qua nút nhĩ thất. Sự khử cực của các sợi cơ tim mở các kênh Ca^{++} điều chỉnh điện thế và gây một dòng Ca^{++} chậm đi vào, trong thời gian tác dụng của điện thế cao nguyên. Dòng Ca^{++} này cho phép thảm thấu một lượng ion calci đủ để kích thích giải phóng thêm ion calci từ lưới cơ tương, vì vậy gây co cơ.

Trên hệ thần kinh cơ: ion calci đóng vai trò quan trọng trong kích thích và co bóp cơ. Sự kích thích co cơ của ion calci xảy ra khi được giải phóng khỏi lưới cơ tương. Ion calci giải phóng kích thích co cơ bởi ion calci gắn với troponin, làm mất sự ức chế troponin trên tương tác actin-myosin. Sự giãn cơ xảy ra khi ion calci được đưa trở lại lưới cơ tương, phục hồi sự ức chế của troponin.

Calci lactat là một dạng muối calci dùng đường uống. Muối calci đường uống được sử dụng trong dự phòng và điều trị thiếu calci. Thiếu calci xảy ra khi chế độ ăn hàng ngày không cung cấp đủ calci cho nhu cầu của cơ thể, hoặc trong một số tình trạng như giảm năng tuyển cận giáp, thiếu acid hydrochlorid dịch vị, tiêu chảy mạn tính, thiếu hụt vitamin D, chứng phân mỡ, bệnh viêm ruột loét miệng (bệnh sprue), phụ nữ có thai và cho con bú, thời kỳ mãn kinh, viêm tụy, suy thận, nhiễm kiềm, tăng phosphat máu. Nhu cầu calci ở người ăn chay có thể tăng do tác dụng âm tính của oxalat và phytat (có nồng độ cao trong chế độ ăn chay) đối với sinh khả dụng của calci. Sử dụng một số loại thuốc (ví dụ như thuốc lợi tiểu, thuốc chống co giật...) đôi khi cũng dẫn đến hạ calci máu, đòi hỏi phải bổ sung calci.

Nhu cầu hàng ngày:

Có nhiều tài liệu khác nhau về nhu cầu calci hàng ngày của cơ thể, ở các quốc gia khác nhau thì nhu cầu này cũng được thiết lập khác nhau. Dưới đây là bảng khuyến nghị nhu cầu dinh dưỡng RNI-2002 (RNI-Reference Nutrient Intake) ban hành kèm theo Thông tư số 08 ngày 23/8/2004 của Bộ trưởng Bộ Y tế về hướng dẫn việc quản lý các sản phẩm thực phẩm chức năng và Bảng nhu cầu dinh dưỡng khuyên dùng hàng ngày áp dụng ở Việt Nam 2007 (Việt Nam RDA-Vietnam Updated Recommended Dietary Allowances 2007) của Viện dinh dưỡng Việt Nam về nhu cầu calci hàng ngày:

RNI (theo thông tư số 08 ngày 23/8/2004 của Bộ trưởng Bộ Y tế)	Việt nam - RDA 2007 (theo Viện dinh dưỡng Việt Nam)	
Lứa tuổi	Calci (c) (mg/ngày)	Lứa tuổi Calci (mg/ngày)
0 - 6 tháng	300 (a) 400 (b)	< 6 tháng 300
7 - 11 tháng	400	6 - 11 tháng 400
1 - 3 tuổi	500	1 - 3 tuổi 500
4 - 6 tuổi	600	4 - 6 tuổi 600
7 - 9 tuổi	700	7 - 9 tuổi 700
10 - 18 tuổi (nam)	1 300 (d)	10 - 18 tuổi (nam) 1 000
10 - 18 tuổi (nữ)	1 300 (d)	10 - 18 tuổi (nữ) 1 000
19 - 65 tuổi (nam)	1 000	> 18 tuổi (nam) 1 000
19 - 65 tuổi (nữ): 19 - 50 (tuổi hành kinh) 51 - 65 (tuổi mãn kinh)	1 000 1 300	> 18 tuổi (nữ) 1 000

(a) Cho trẻ nuôi bằng sữa mẹ.

(b) Cho trẻ nuôi bột.

(c): Số liệu sử dụng để xây dựng RNI_s cho calci được lấy từ các nước phát triển. Do đó vẫn có sự tranh luận về sự phù hợp của nó khi áp dụng cho các nước đang phát triển. Lưu ý này cũng đúng cho hầu hết các chất dinh dưỡng nhưng cần cù trên sự hiểu biết hiện nay, ảnh hưởng của calci có vẻ là rõ rệt nhất.

(d): Đặc biệt là trong giai đoạn phát triển nhanh.

Dược động học

Hấp thu: Calci hấp thu ở đường tiêu hóa theo cơ chế vận chuyển tích cực và khuếch tán thu động. Calci được hấp thu theo cơ chế vận chuyển tích cực ở tá tràng, đầu hống tràng và với mức độ ít hơn ở đoạn xa ruột non. Mức độ hấp thu phụ thuộc nhiều yếu tố; calci không bao giờ được hấp thu hoàn toàn ở ruột. Hiệu quả hấp thu calci ở ruột có thể tăng khi lượng calci đưa vào cơ thể giảm hoặc trong thời kỳ mang thai và cho con bú khi nhu cầu calci cao hơn bình thường. Tuy nhiên, khi có giảm calci máu do thiếu hormone cận giáp hoặc vitamin D, hấp thu calci giảm. Vận chuyển tích cực calci vào tế bào ruột và ra khỏi niêm mạc ruột phụ thuộc vào tác dụng của vitamin D hoạt hóa (1,25-dihydroxyvitamin D) và các thụ thể của vitamin ở ruột. Cơ chế này là chính đối với đa số hấp thu calci từ đường tiêu hóa ở mức cung cấp calci thấp và vừa cho cơ thể. pH ruột phải là acid để ion hóa calci, nếu pH kiềm, hấp thu calci bị giảm. Phân số hấp thu calci thay đổi theo tuổi, cao nhất trong thời kỳ thơ ấu (khoảng 60%), giảm xuống khoảng 28% lúc tiền dậy thì và tăng lại vào đầu thời kỳ dậy thì (khoảng 34%); phân số hấp thu calci ở mức 25% ở người trưởng thành trẻ tuổi, và tăng lên trong 6 tháng cuối thai kỳ. Khi tuổi cao, phân số này giảm, giảm trung bình hàng năm khoảng 0,21% ở phụ nữ sau mãn kinh; ở nam giới, cũng giảm tương tự.

Phân bố: Sau khi hấp thu, calci đầu tiên vào dịch ngoại bào và sau đó nhanh chóng vào mô xương. Tuy vậy, quá trình tạo xương không bị kích thích do dùng calci. Xương chứa 99% calci toàn cơ thể; còn lại 1% phân bố đều giữa dịch trong và ngoài tế bào. Nồng độ calci toàn phần trong huyết thanh thường dao động từ 9 - 10,4 mg/dl (4,5 - 5,2 mEq/lít; hoặc 2,1 - 2,6 mmol/lít), nhưng chỉ có calci dạng ion hóa là có hoạt tính. Nồng độ calci toàn phần trong huyết thanh bao gồm 50% dạng ion hóa, 5% dạng phức hợp với phosphat, citrat và với các anion khác. Khoảng 45% caccli huyết thanh gắn với protein huyết tương, khi albumin huyết thanh thay đổi 1 g/dl thì nồng độ calci huyết thanh thay đổi khoảng 0,8 mg/dl (0,04 mEq/lít). Khi tăng protein máu, nồng độ calci toàn phần trong huyết thanh tăng; ngược lại khi giảm protein máu, nồng độ calci toàn phần trong huyết thanh giảm. Nhiễm toan làm tăng nồng độ calci dạng ion hóa, còn nhiễm kiềm làm giảm nồng độ calci ion hóa trong huyết thanh. Nồng độ calci trong dịch não tuy bằng khoảng 50% nồng độ calci huyết thanh và có khuynh hướng phản ánh nồng độ calci ion hóa trong huyết thanh. Calci qua nhau thai và đạt được nồng độ trong máu thai nhi cao hơn máu mẹ. Calci được phân bố vào sữa mẹ.

Thải trừ: Calci đào thải chủ yếu qua phân gồm có calci không hấp thu và calci bài tiết qua mật và dịch tụy vào óng ruột. Đa số calci lọc qua cầu thận bị tái hấp thu, chỉ một lượng nhỏ thải trừ qua nước tiểu. Hormon cận giáp, vitamin D, lợi tiểu thiazid làm giảm bài tiết calci qua nước tiểu, trong khi đó các thuốc lợi tiểu khác, calcitonin và hormon tăng trưởng thúc đẩy thận bài tiết calci. Ở người khỏe mạnh, chế độ dinh dưỡng đều đặn, bài tiết calci qua nước tiểu thường không quá 150 mg/ngày. Bài tiết calci qua nước tiểu giảm khi mang thai và trong giai đoạn đầu suy thận, khi tuổi cao. Calci cũng đào thải qua tuyến mồ hôi.

Chỉ định

Calci lactat (muối calci dùng đường uống) được chỉ định để điều trị chứng loãng xương, nhuyễn xương, thiếu năng tuyển cận giáp mạn

tính, còi xương, hội chứng tetani tiêm tàng, hạ calci máu thứ phát do dùng thuốc chống co giật. Muối calci dùng đường uống cũng được sử dụng trong hỗ trợ điều trị chứng nhược cơ và hội chứng Eaton-Lambert, và như một liệu pháp bổ sung cho phụ nữ trong thời kỳ mang thai, phụ nữ sau mãn kinh, hoặc cho con bú.

Chống chỉ định

Các tình trạng bệnh lý dẫn đến tăng calci máu và tăng calci niệu.

Rung thắt

Thận trọng

Tăng calci máu: Tăng calci máu hiếm gặp khi sử dụng calci đơn độc, nhưng có thể xảy ra khi dùng liều cao trên bệnh nhân suy thận mạn. Vì tăng calci máu nguy hiểm hơn so với hạ calci máu, cần tránh bổ sung calci quá mức cho các trường hợp hạ calci. Nên giám sát nồng độ calci máu thường xuyên, cần duy trì nồng độ calci máu trong khoảng 9 - 10,4 mg/dl, và nồng độ calci máu nói chung không được vượt quá 12 mg/dl.

Cần thận trọng khi dùng muối calci trên các bệnh nhân bị bệnh sarcoidosis, bệnh tim hoặc bệnh thận, và trên bệnh nhân đang dùng thuốc nhóm glycosid trợ tim (xem thêm mục *Tương tác thuốc*).

Sỏi thận: Do thành phần chủ yếu của sỏi thận là các muối calci, từ lâu nay chế độ ăn uống calci đã được coi như một nguyên nhân góp phần vào nguy cơ sỏi thận và hạn chế lượng calci đưa vào cũng từ lâu nay được coi như một biện pháp hợp lý để ngăn chặn hình thành sỏi thận. Tuy nhiên một số nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng có sự khác biệt giữa chế độ ăn giàu calci và dùng chế phẩm bổ sung calci: chế độ ăn giàu calci có thể làm giảm nguy cơ sỏi thận, ngược lại chế phẩm bổ sung calci lại làm tăng nguy cơ này. Lý do có thể liên quan đến oxalat, chế độ ăn giàu calci có thể làm giảm hấp thu oxalat qua đường tiêu hóa và lượng calci lớn đưa vào cơ thể có thể làm giảm bài xuất oxalat qua nước tiểu, dẫn đến làm giảm nguy cơ tạo sỏi; ngoài ra còn có thể liên quan đến một số yếu tố khác có trong thực phẩm có nguồn gốc từ sữa (nguyên liệu thực phẩm bổ sung calci), nhưng không có trong chế phẩm bổ sung calci.

Thời kỳ mang thai

Thuốc sử dụng được cho phụ nữ có thai theo nhu cầu hàng ngày của đối tượng này (xem thêm về nhu cầu hàng ngày trong mục *Dược lý và cơ chế tác dụng*)

Thời kỳ cho con bú

Thuốc sử dụng được cho phụ nữ cho con bú theo nhu cầu hàng ngày của đối tượng này (xem thêm về nhu cầu hàng ngày trong mục *Dược lý và cơ chế tác dụng*)

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác động trên đường tiêu hóa: Muối calci dùng đường uống có thể gây kích ứng đường tiêu hóa. Muối calci cũng có thể gây táo bón. Tăng calci máu: tăng calci máu hiếm gặp khi sử dụng calci đơn độc, nhưng có thể xảy ra khi dùng liều cao trên bệnh nhân suy thận mạn. Tăng calci máu nhẹ có thể không triệu chứng hoặc có các biểu hiện như táo bón, chán ăn, buồn nôn, và nôn mửa. tăng calci máu rõ có thể biểu hiện những thay đổi tâm thần như lú lẫn, mê sảng.

Hướng dẫn xử trí ADR

Tăng calci máu nhẹ thường dễ dàng kiểm soát được bằng cách giảm lượng calci đưa vào cơ thể (giảm liều hoặc ngừng bổ sung calci); các trường hợp tăng calci máu nặng có thể cần phải điều trị đặc hiệu (ví dụ như thẩm tách máu).

Liều lượng và cách dùng

Liều lượng:

Sử dụng dưới dạng chế phẩm bổ sung calci, liều lượng cần cẩn cứ theo nhu cầu hàng ngày (xem trong mục *Dược lý và cơ chế tác*

dung) và tình trạng lâm sàng và/hoặc nồng độ calci trong máu. Điều trị calci dự phòng nhằm mục đích duy trì nồng độ calci máu trên 9 mg/dl. Liều lượng muối calci cần phải được quy đổi về calci nguyên tố: 1 g calci lactat (trihydrat) có chứa khoáng 3,7 mmol calci; 1 g calci lactat (pentahydrat) có chứa khoáng 3,2 mmol calci; 7,7 g calci lactat (pentahydrat) và 6,8 g calci lactat (trihydrat) tương đương với 1 g calci nguyên tố.

Liều trung bình cho người lớn để dự phòng hạ calci máu là khoảng 1 g calci nguyên tố/ngày; liều thường dùng trong điều trị thiếu calci là 1 - 2 g hoặc cao hơn calci nguyên tố/ngày.

Dự phòng loãng xương cho phụ nữ: Liều khuyên dùng là 1 - 1,5 g calci nguyên tố/ngày.

Để giảm thiểu nguy cơ loãng xương do dùng glucocorticoid dài ngày: Khuyên dùng 1,5 g calci nguyên tố/ngày.

Trẻ em: Liều calci bổ sung hàng ngày thường dùng là 45 - 65 mg/kg tính theo calci nguyên tố. Ở trẻ sơ sinh hạ calci máu, liều dùng là 50 - 150 mg calci nguyên tố/kg/ngày và không được vượt quá 1 g calci nguyên tố/ngày.

Cách dùng:

Liều dùng hàng ngày nên được chia thành 3 - 4 lần dùng, uống sau khi ăn 1 - 1,5 giờ.

Tương tác thuốc

Tăng calci máu có thể xảy ra khi sử dụng muối calci với thuốc lợi tiểu thiazid (dẫn đến giảm thải trừ calci qua nước tiểu) hoặc vitamin D (dẫn đến tăng hấp thu calci từ ruột).

Corticosteroid: Làm giảm hấp thu calci từ ruột.

Biphosphonat: Điều trị đồng thời muối calci với các biphosphonat (như alendronat, etidronat, ibandronat, risedronat) có thể dẫn đến giảm hấp thu biphosphonat từ đường tiêu hóa. Để làm giảm thiểu tác động của tương tác này, cần uống muối calci tối thiểu 30 phút sau khi uống alendronat hoặc risedronat; tối thiểu 60 phút sau khi uống ibandronat, và không được dùng trong vòng 2 giờ trước và sau khi uống etidronat.

Các glycosid trợ tim: Calci cộng tác dụng hướng cơ tim và tăng đặc tính của glycosid trợ tim; hậu quả có thể gây loạn nhịp tim nếu sử dụng đồng thời (đặc biệt khi calci dùng đường tĩnh mạch, đường uống nguy cơ thấp hơn).

Chế phẩm sắt: Sử dụng đồng thời muối calci với các chế phẩm sắt đường uống có thể dẫn đến giảm hấp thu sắt, cần khuyên bệnh nhân sử dụng hai chế phẩm này tại các thời điểm khác nhau.

Các quinolon: Sử dụng muối calci đồng thời với một số kháng sinh nhóm quinolon (ví dụ như ciprofloxacin) có thể làm giảm sinh khả dụng của quinolon, không được uống cùng một thời điểm, nên uống cách xa nhau tối thiểu 3 giờ.

Các tetracyclin: Phức hợp của calci với các kháng sinh tetracyclin làm mất hoạt kháng sinh, vì vậy không được uống cùng một thời điểm, nên uống cách xa nhau tối thiểu 3 giờ.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ phòng.

Tương kỵ

Không áp dụng với chế phẩm đường uống.

Quá liều và xử trí

Khi nồng độ calci trong huyết thanh vượt quá 12 mg/dl (2,9 mmol/lít) phải ngay lập tức dùng các biện pháp sau đây:

Bù nước bằng tiêm tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9%. Làm lợi niệu bằng furosemid hoặc acid ethacrynic, nhằm làm hạ nhanh calci và tăng thải trừ natri khi dùng quá nhiều dung dịch natri clorid 0,9%.

Theo dõi nồng độ kali và magnesi trong máu để sớm bồi phụ, để phòng biến chứng trong điều trị.

Theo dõi điện tâm đồ và có thể sử dụng các chất chẹn beta-adrenergic để phòng loạn nhịp tim nặng.

Có thể thải tách máu, dùng calcitonin và adrenocorticoid trong điều trị.

Xác định nồng độ calci trong máu một cách đều đặn để có hướng dẫn điều chỉnh cho điều trị.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Biocalcium.

CALCIFEDIOL

Tên chung quốc tế: Calcifediol.

Mã ATC: A11CC06.

Loại thuốc: Thuốc tương tự vitamin D.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang 20 microgam, 50 microgam.

Dung dịch uống: Lọ 10 ml dung dịch trong propylenglycol (1 ml = 30 giọt; 1 giọt = 5 microgam calcifediol).

Dung dịch uống: 15 mg/100 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Calcifediol là một dạng tổng hợp của vitamin D₃, hòa tan trong mỡ.

Trong cơ thể, calcifediol là chất chuyển hóa đầu tiên của cholecalciferol (vitamin D₃) ở gan. Cholecalciferol phải trải qua quá trình chuyển hóa 2 bước trước khi có tác dụng sinh học. Bước chuyển hóa đầu tiên xảy ra ở microsom của gan, do cholecalciferol bị hydroxyl hóa ở vị trí carbon 25 tạo thành calcifediol (25-hydroxy-cholecalciferol: 25-OHD). Calcifediol vào máu và được hoạt hóa bước hai chủ yếu ở thận để thành 1-alpha, 25-dihydroxy-cholecalciferol (calcitriol) có hoạt tính mạnh hơn nhờ enzym 25-hydroxy-cholecalciferol-1hydroxylase có trong ti thể của vỏ thận. Sau đó 1-alpha, 25-dihydroxy-cholecalciferol được chuyển đổi (ruột, xương, một phần ở thận và tuyến cận giáp) nhờ các protein liên kết đặc hiệu trong huyết tương. Như vậy, calcifediol là chất chuyển hóa trung gian, bản thân có một ít tác dụng nhưng cũng được chuyển thành calcitriol có hoạt tính mạnh hơn; khi đưa calcifediol vào cơ thể đã cung cấp trực tiếp chất này cho cơ thể, bỏ qua giai đoạn ở gan.

Calcifediol, thuốc tương tự vitamin D, rất cần thiết trong vận chuyển calci từ ruột và trong chuyển hóa xương; có vai trò chủ yếu đối với ruột để làm tăng khả năng hấp thụ calci, phosphat và đối với xương để khoáng hóa.

Tuy calcifediol có hoạt tính gấp 2 - 5 lần so với cholecalciferol hoạt hóa để điều trị còi xương, kích thích hấp thu calci và huy động calci từ xương, nhưng hoạt tính gia tăng này vẫn chưa đủ để tác động vào các chức năng ở nồng độ sinh lý. Phải dùng liều cao calcifediol mới có thể tăng nồng độ calci trong huyết thanh.

Dược động học

Calcifediol dùng theo đường uống, được hấp thu nhanh từ đường tiêu hóa. Sự có mặt của mật là rất cần thiết cho việc hấp thu đầy đủ vitamin D trong ruột, sự hấp thu có thể giảm ở những người khả năng hấp thu chất béo kém. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được sau khi uống, từ 4 - 8 giờ. Calcifediol vẫn chuyển gắn với một alpha-globulin đặc hiệu và có nửa đời khoáng 16 ngày (10

Hầu hết người bệnh đáp ứng với liều 50 - 100 microgam mỗi ngày, hoặc 100 - 200 microgam, uống cách một ngày một lần. Ở người bệnh có nồng độ calci huyết bình thường có thể chỉ cần liều thấp 20 microgam, dùng cách ngày là đủ.

Nhuyễn xương:

Do dinh dưỡng: 2 - 5 giọt/ngày (10 - 25 microgam/ngày).

Do kém hấp thu và do các thuốc chống co giật: 4 - 10 giọt/ngày (20 - 50 microgam/ngày).

Thiếu vitamin D: 2 - 5 giọt /ngày (10 - 25 microgam/ngày).

Dự phòng các rối loạn calci:

Do corticosteroid: 1 - 4 giọt/ ngày (5 - 20 microgam/ngày).

Do thuốc chống co giật: 1 - 5 giọt/ngày (5 - 25 microgam/ngày).

Dự phòng thiếu vitamin D do suy thận mãn: 2 - 6 giọt/ngày (10 - 30 microgam/ngày).

Liều cho trẻ em (theo dõi calci niệu và calci huyết).

Trẻ em đến 2 tuổi: Uống 20 - 50 microgam/ngày.

Trẻ em 2 tuổi đến 10 tuổi: Uống 50 microgam/ngày.

Bệnh giảm năng tuyến cận giáp: Dùng một liều 3 - 6 microgam/kg trọng lượng cơ thể mỗi ngày cho trẻ dưới 10 tuổi.

Trẻ 10 tuổi hoặc lớn hơn dùng liều như người lớn. Hiếm khi xảy ra trường hợp chỉ thiếu vitamin D, nên sản phẩm phối hợp các vitamin thường được sử dụng trong các trường hợp nhầm bổ sung vitamin.

Còi xương do dinh dưỡng: 2 - 4 giọt/ngày(10 - 20 microgam/ngày).

Dự phòng rối loạn calci:

Do corticosteroid liều pháp: 1 - 4 giọt/ngày (5 - 20 microgam/ngày).

Do thuốc chống co giật: 1 - 5 giọt/ngày (5 - 25 microgam/ngày).

Dự phòng thiếu vitamin D do suy thận mãn: 2 - 6 giọt/ngày (10 - 30 microgam/ngày).

Tương tác thuốc

Orlistat có thể làm chậm hấp thu vitamin D, nếu uống cách xa ít nhất 2 giờ.

Các thuốc chống động kinh có thể làm tăng nhu cầu dùng vitamin D (carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, primidon). Nếu dùng kéo dài phenytoin và các thuốc chống co giật khác như phenobarbital có thể gây cảm ứng enzym cytochrome dẫn đến phá huỷ cholecalciferol (vitamin D₃) và làm rối loạn chuyển hóa vitamin D và calci, nên có thể gây loãng xương.

Không dùng calcifediol cùng với các thuốc kháng acid có chứa magnesi vì nguy cơ bị tăng magnesi trong máu do tăng hấp thu magnesi ở ruột.

Các thuốc gây hạ calci huyết là: Glucocorticoid, thuốc chống động kinh, cisplatin, bisphosphonat. Các thuốc corticosteroid có thể làm mất tác dụng của vitamin D.

Nguy cơ gây tăng calci huyết nếu vitamin D được dùng phối hợp với các thiazid lợi tiểu, lithi, tamoxifen phosphat, calci và phải kiểm soát nồng độ calci huyết trong những trường hợp này.

Các thuốc kháng acid chứa nhôm sử dụng kéo dài kết hợp với vitamin D có thể làm tăng mức nhôm trong máu và dẫn tới ngộ độc xương do nhôm, đặc biệt ở bệnh nhân viêm thận mãn.

Rifampicin và isoniazid có thể làm giảm hiệu lực của vitamin D.

Độ ổn định và bảo quản

Calcifediol phải được bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ dưới 40 °C, tốt nhất là ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Nang calcifediol có hạn sử dụng 24 tháng nếu giữ ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Xem phần hướng dẫn xử trí ADR.

CALCIPOTRIOL

Tên chung quốc tế: Calcipotriol.

Mã ATC: D05AX02.

Loại thuốc: Thuốc điều trị vảy nến (dùng ngoài), dẫn chất vitamin D₃ tổng hợp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Tuýp thuốc mỡ, kem (0,005%) bôi ngoài da: 1,5 mg/30 g, 3 mg/60 g, 6 mg/120 g.

Lotion dung dịch (0,005%) bôi da đầu: 1,5 mg/30 ml, 2 mg/40 ml, 3 mg/60 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Calcipotriol là một dẫn chất tổng hợp của vitamin D₃, có tác dụng điều trị vảy nến. Cơ chế tác dụng chính xác đối với bệnh vảy nến của calcipotriol chưa được hiểu đầy đủ, tuy nhiên, những bằng chứng *in vitro* cho thấy thuốc kích thích sự biệt hóa và tăng sinh của nhiều loại tế bào trong đó có tế bào sừng. Tác dụng này xấp xỉ tương đương với vitamin D tự nhiên nhưng cho thấy hiệu quả sử dụng calci của calcipotriol kém vitamin D tự nhiên tới 100 - 200 lần.

Dược động học

Sau khi bôi lên da đầu dung dịch calcipotriol 0,005% qua da lành hoặc những mảng vảy nến, chưa đến 1% liều dùng được hấp thu qua da đầu trong 12 giờ. Tương tự, nếu bôi thuốc mỡ 0,005%, thì lượng thuốc được hấp thu vào cơ thể qua da lành là khoảng 5% và qua mảng vảy nến là khoảng 6%. Hấp thu qua da của dạng kem bôi chưa được nghiên cứu. Hầu hết lượng thuốc hấp thu qua da đều biến đổi thành chất chuyển hóa không hoạt tính trong vòng 24 giờ tại gan và thải trừ qua mật.

Chỉ định

Thuốc mỡ và kem calcipotriol được dùng ngoài để điều trị vảy nến mảng, mức độ nhẹ đến vừa.

Dung dịch calcipotriol dùng điều trị vảy nến da đầu mạn tính, mức độ vừa đến nặng.

Chống chỉ định

Quá mẫn với calcipotriol.

Người bệnh tăng calci huyết hoặc có dấu hiệu nhiễm độc vitamin D.

Không được bôi thuốc lên mặt (kem và thuốc mỡ).

Không dùng dung dịch calcipotriol bôi da đầu cho người bệnh có ban vảy nến cấp tính.

Thận trọng

Nếu dùng calcipotriol để điều trị những trường hợp vảy nến mảng mạn tính, nặng. Cần định kỳ theo dõi nồng độ calci trong huyết thanh và nước tiểu vì có nguy cơ tăng calci huyết do lượng thuốc hấp thu nhiều. Calci huyết tăng thuận nghịch nhanh, thoáng qua. Nếu calci huyết tăng trên mức bình thường, ngừng điều trị cho đến lúc mức trở về bình thường. Có nguy cơ tăng calci huyết khi dùng quá liều tối đa trong 1 tuần.

Dùng calcipotriol có thể gây kích ứng da thương tổn và da bao quanh không liên quan.

Chỉ được dùng ngoài; không dùng tra mắt, uống hoặc trong âm đạo.

Tránh hoặc hạn chế để thuốc tiếp xúc nhiều với ánh sáng tự nhiên hoặc ánh sáng đèn, hoặc quang trị liệu.

Dung dịch dễ cháy, cần để xa lửa.

Thời kỳ mang thai

Calcipotriol qua được nhau thai, tuy nhiên chưa có những nghiên cứu có kiểm soát, đầy đủ ở phụ nữ mang thai. Nghiên cứu trên

động vật mang thai cho thấy thuốc có tác dụng bất lợi đối với sự phát triển của bào thai. Vì vậy, calcipotriol chỉ nên dùng cho phụ nữ mang thai khi lợi ích cho mẹ vượt trội nguy cơ đối với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Không rõ thuốc có tiết được vào sữa mẹ hay không. Sự phân bố calcipotriol trong cơ thể được dự đoán tương tự như các vitamin khác. Vì vậy cần thận trọng khi dùng calcipotriol cho phụ nữ đang thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các số liệu dưới đây phản ánh từ cộng đồng người lớn, không đặc trưng cho người cao tuổi. Mức độ nghiêm trọng của các tác dụng bất lợi trên da do thuốc mỡ calcipotriol gây ra, tăng lên ở người bệnh trên 65 tuổi nhưng không tăng ở người cao tuổi khi dùng kem hoặc dung dịch calcipotriol. Tần suất có thể thay đổi tùy theo vị trí dùng thuốc.

Thường gặp, ADR >1/100

Kích ứng da gặp ở 10 - 15% số người bệnh có điều trị bằng calcipotriol với các triệu chứng bỏng rát, ngứa, phát ban, đau nhói, tê ngứa.

Ban đỏ, mẩn ngứa, viêm da, khô da, bệnh vảy nến trầm trọng thêm, bong da gặp ở 1 - 10% số người bệnh.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Teo da, viêm nang, tăng calci huyết, tăng sắc tố mô.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng thuốc nếu người bệnh bị kích ứng da.

Nếu xuất hiện tăng calci huyết, cần ngừng dùng thuốc cho tới khi calci huyết trở về bình thường.

Liều lượng và cách dùng

Người lớn:

Để điều trị bệnh vảy nến mảng: Bôi kem hoặc thuốc mỡ calcipotriol thành một lớp mỏng vào vùng da bị bệnh, xoa nhẹ nhàng để thuốc ngấm hết. Bôi thuốc mỡ 1 - 2 lần/ngày hoặc bôi kem 2 lần/ngày (sáng và chiều). Thời gian điều trị: 8 tuần trở lại.

Với bệnh vảy nến da đầu mạn tính, nặng vừa: Dùng dung dịch calcipotriol. Trước khi bôi thuốc cần chải tóc để làm tróc và loại bỏ hết các vảy da. Rẽ tóc để dễ bôi thuốc vào các tổn thương trên da đầu. Chỉ bôi thuốc lên những tổn thương nhìn thấy được, chà xát nhẹ nhàng để thuốc ngấm vào da đầu, bôi thuốc 2 lần/ngày. Thời gian điều trị: 8 tuần trở lại. Không bôi thuốc vào những phần da đầu không bị bệnh. Cần thận trọng không để thuốc chảy xuống trán. Không nên dùng quá 100 g kem/thuốc mỡ hoặc quá 60 ml dung dịch bôi da đầu calcipotriol trong 1 tuần. Nhưng khi dùng phối hợp các dạng thuốc đồng thời thì dùng tối đa 60 g kem/thuốc mỡ với 30 ml dung dịch; hoặc 30 g kem/thuốc mỡ với 60 ml dung dịch trong một tuần (không quá 5 mg calcipotriol/tuần).

Trẻ em từ 6 tuổi trở lên:

Bôi kem hoặc thuốc mỡ calcipotriol 2 lần/ngày. Liều dùng tối đa trong 1 tuần cho trẻ em 6 - 12 tuổi là 50 g, cho trẻ trên 12 tuổi là 75 g kem hoặc thuốc mỡ calcipotriol.

Ghi chú:

Hiệu quả của thuốc trên các bệnh lý da khác không phải vảy nến chưa được chứng minh.

Tránh không để thuốc tiếp xúc với mắt, mắt, niêm mạc và những vùng da không bị bệnh. Rửa sạch bằng nước nếu vô tình để thuốc tiếp xúc với những vùng này.

Không được băng kín sau khi bôi thuốc. Với các nếp gấp da, cần bôi thật ít thuốc vì dễ gây kích ứng. Người bệnh cần rửa sạch tay sau khi bôi thuốc để tránh vô tình làm thuốc dính vào mặt, mắt hoặc những phần da không cần bôi thuốc.

Kết quả điều trị với kem hoặc dung dịch calcipotriol 0,005% ngày 2 lần bôi thấy rõ kết quả trong vòng 2 tuần; sau 8 tuần điều trị, bệnh tiếp tục được cải thiện ở 50% hoặc 31% người bệnh tùy theo dùng thuốc mỡ hay dung dịch tương ứng. Chỉ có 4% (dùng thuốc mỡ) hoặc 14% (dùng dung dịch) hết các tổn thương. Nếu bệnh không đỡ hoặc nặng lên (thường trong vòng 2 - 8 tuần), cần phải khám lại. Thuốc có thể gây kích ứng thoáng qua tại tổn thương hoặc vùng da xung quanh đó sau khi bôi. Chú ý không được gãi vùng da bị kích ứng. Nếu kích ứng da kéo dài hoặc người bệnh bị nổi mẩn trên mặt hoặc tình trạng bệnh xấu hơn, cần ngừng thuốc.

Tương tác thuốc

Khi dùng thuốc mỡ calcipotriol đồng thời với điều trị bằng ánh sáng tử ngoại B, cần bôi thuốc ít nhất 2 giờ trước hoặc sau khi chiếu tia cực tím để tránh làm giảm tác dụng của tia tử ngoại cũng như của calcipotriol.

Calcipotriol có thể bị giảm tác dụng bởi orlistat.

Tương kỵ

Dung dịch calcipotriol dễ cháy, cần tránh tiếp xúc nguồn lửa.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ 15 - 25 °C, tránh để đông lạnh. Dung dịch calcipotriol bôi da đầu cần bảo quản tránh ánh sáng, tránh tiếp xúc nguồn lửa.

Quá liều và xử trí

Calcipotriol bôi ngoài da có thể hấp thu với lượng đủ để có tác dụng toàn thân. Khi bôi thuốc với lượng lớn, có thể gây tăng calci huyết. Nếu người bệnh bị tăng calci huyết do bôi thuốc, cần ngừng điều trị cho tới khi chỉ số này trở về bình thường.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Daivonex; Daivonex scalp; Trozimed; Psotriol.

CALCITONIN

Cục Quản lý Dược đã có thông báo tạm ngừng cấp số đăng ký đối với thuốc chứa calcitonin dạng xịt mũi để điều trị loãng xương (xem Thông tin quy chế). Các thông tin về chế phẩm dạng xịt mũi chứa calcitonin dưới đây có tính chất tham khảo.

Tên chung quốc tế: Calcitonin.

Mã ATC: H05BA01 (calcitonin cá hồi tổng hợp)

H05BA02 (calcitonin lợn)

H05BA03 (calcitonin người tổng hợp).

Loại thuốc: Thuốc ức chế tiêu xương, thuốc chống loãng xương, thuốc chống tăng calci huyết.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm: Calcitonin cá hồi, ống tiêm 400 đvqt/2 ml (200 đvqt/ml); calcitonin người, lọ bột pha tiêm 0,5 mg, kèm theo dung dịch pha tiêm.

Bình khí dung xịt mũi: Bình khí dung xịt mũi 2 ml, chia liều 200 đvqt/0,09 ml cho mỗi lần xịt; bình khí dung xịt mũi 3,7 ml, chia liều 200 đvqt/0,09 ml cho mỗi lần xịt, bình 30 liều.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Calcitonin là hormon do tế bào cận nang của tuyến giáp bình thường ở các động vật và do tuyến cuối mang ở cá tiết ra và là

polypeptid chứa 32 acid amin. Calcitonin có chức năng điều hòa đối với chuyển hóa chất khoáng, tích cực ngăn ngừa tiêu xương. Calcitonin làm giảm tiêu calci ở xương và làm giảm nồng độ calci huyết thanh, đối lập với tác dụng của hormon cận giáp.

Calcitonin cùng với vitamin D và hormon cận giáp là ba chất chính điều hòa calci huyết và chuyển hóa xương. Calcitonin tương tác với hai chất nói trên và ức chế tiêu xương, như vậy làm hạ calci huyết.

Calcitonin trực tiếp ức chế tiêu xương do tế bào hủy xương, có tác động phần lớn trên xương để hạ thấp nồng độ calci trong huyết thanh.

Calcitonin tiết ra để đáp ứng nồng độ calci trong máu đang truyền vào tuyến giáp. Vì vậy nồng độ calci huyết thanh cao gây tăng tiết calcitonin, như vậy mà lần lượt ức chế tiêu xương. Calcitonin có thể có chức năng như một hormon cấp cứu làm hạ calci huyết thanh ở người bị tăng calci huyết cấp tính. Thông qua tác động trên xương, calcitonin cùng với hormon tuyến cận giáp có vai trò trong nội cân bằng calci.

Các hormon ở đường tiêu hóa, đặc biệt là gastrin, cũng có thể kích thích tiết calcitonin và calcitonin có thể có chức năng điều hòa trong việc giải phóng hoặc dị hóa gastrin.

Trong bệnh xương Paget (viêm xương biến dạng), calcitonin làm giảm tốc độ chuyển hóa xương, như vậy làm giảm sự tăng phosphatase kiềm trong huyết thanh (phản ánh sự tạo xương giảm) và giảm bài tiết hydroxyprolin trong nước tiểu (phản ánh sự tiêu xương giảm). Các thay đổi sinh hóa này làm xương được tạo ra bình thường hơn. Chuyển hóa xương thường giảm khoảng 30 - 50% sau khoảng 6 tháng dùng liệu pháp calcitonin. Tốc độ tiêu xương càng cao, sự ức chế tiêu xương do điều trị bằng calcitonin càng rõ.

Calcitonin có thể làm giảm nồng độ calci huyết thanh ở người tăng calci huyết do carcinom, đa u tủy xương hoặc cường tuyến cận giáp tiên phát; nhưng người bệnh bị cường cận giáp tiên phát đáp ứng kém hơn. Nồng độ calci huyết thanh có khuynh hướng giảm mạnh hơn trong khi điều trị bằng calcitonin ở người có nồng độ calci huyết thanh cao hơn. Calci huyết thanh giảm vào khoảng 2 giờ sau liều tiêm calcitonin cá hồi đầu tiên và kéo dài trong khoảng 6 - 8 giờ. Tác dụng giảm calci huyết và giảm phosphat huyết của calcitonin chủ yếu vì ức chế trực tiếp sự tiêu xương do các tế bào hủy xương.

Calcitonin còn tác động trực tiếp trên thận làm tăng bài tiết calci, phosphat, natri, magnesi, clorid và kali bằng cách làm giảm tái hấp thu những ion này ở ống thận, làm tăng tiết nước, natri, kali và clorid ở h้อง tràng (điều đó cùng với tác dụng ức chế sự tiêu xương của calci có tác dụng điều trị tăng calci huyết ở người có bệnh xương thứ phát do suy thận). Đã nhận thấy những tác dụng này ở những người điều trị bằng calcitonin tiêm; còn tác dụng của dạng thuốc xịt mũi calcitonin cá hồi trên bài tiết thận và/hoặc trên hấp thu những ion này ở ống thận còn chưa được đánh giá. Tuy nhiên, ở một số người bệnh, ức chế tiêu xương của calcitonin tác động mạnh đến bài tiết calcitonin hơn là tác dụng trực tiếp của thuốc đến tái hấp thu ống thận, vì vậy nồng độ calci trong nước tiểu giảm chứ không tăng. Sau liều calcitonin đầu tiên, có thể xảy ra tăng bài tiết nhất thời natri và nước, nhưng tác dụng lợi tiểu này thường không thấy ra khi tiếp tục điều trị, có thể do tăng tiết bù của aldosteron.

Dùng calcitonin tiêm ngắn ngày, tạo giảm nhất thời, rõ rệt về thể tích và tính acid của dịch vị, và về thể tích, hàm lượng của trypsin và hàm lượng amylase của dịch tụy.

Tác dụng dược lý của calcitonin cá hồi và calcitonin người giống nhau, nhưng với một khối lượng như nhau thì calcitonin cá hồi

có hoạt tính mạnh hơn (xấp xỉ 50 lần, so với calcitonin người) và có thời gian tác dụng dài hơn. Dùng lâu dài calcitonin lợn có thể làm sản sinh các kháng thể trung hòa tác dụng của calcitonin. Calcitonin lợn cũng có thể còn lẫn vết tạp chất tuyến giáp.

Dược động học

Calcitonin là polypeptid nên bị phá hủy ở dạ dày, do đó thuốc được dùng theo đường tiêm hoặc xịt mũi.

Sau khi tiêm, calcitonin được hấp thu trực tiếp vào tuần hoàn. Nồng độ trong huyết tương đạt được 0,1- 0,4 nanogam/ml sau khi tiêm dưới da 200 đơn vị cá hồi. Sau khi tiêm tĩnh mạch, calcitonin bắt đầu có tác dụng ngay.

Sau khi tiêm bắp hoặc dưới da, calcitonin cá hồi bắt đầu có tác dụng sau khoảng 15 phút, hiệu lực tối đa đạt được sau khoảng 4 giờ và tác dụng kéo dài từ 8 đến 24 giờ. Tác dụng kéo dài từ 30 phút đến 12 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch. Tác dụng lâm sàng và/hoặc sinh hóa có thể không rõ rệt ở người có bệnh xương Paget cho đến sau khi điều trị calcitonin một vài tháng.

Sau khi dùng theo đường xịt mũi, calcitonin được hấp thu nhanh chóng qua niêm mạc mũi, nồng độ đỉnh trong huyết tương của thuốc đạt được sau khoảng 31 - 39 phút và khả dụng sinh học của thuốc khoảng 3% (từ 0,3 - 30%), so với dùng theo đường tiêm bắp cùng liều. Không nhận thấy có tích lũy calcitonin ở những người dùng xịt mũi liều calcitonin cá hồi, 10 giờ một lần trong thời gian đến 15 ngày.

Calcitonin chuyển hóa nhanh chủ yếu ở thận, ở máu và mô ngoại biên. Calcitonin cá hồi có nửa đời dài hơn calcitonin người; sau khi tiêm dưới da liều duy nhất 0,5 mg calcitonin người, nửa đời thải trừ của thuốc khoảng 1 giờ.

Các chất chuyển hóa không có hoạt tính và một lượng nhỏ (0,1%) calcitonin dưới dạng không đổi bài tiết ra nước tiểu.

Chỉ định

Bệnh xương Paget (viêm xương biến dạng), khi các điều trị khác không hiệu quả hoặc không thích hợp, như người bệnh có suy giảm chức năng thận nghiêm trọng.

Làm giảm nồng độ calci huyết tương ở người bệnh bị tăng calci huyết tương do ung thư.

Dự phòng mất xương cấp do bất động đột ngột, như bị ngã gãy xương do loãng xương.

Chóng chỉ định

Người bị quá mẫn với calcitonin, protein cá hồi hoặc bất cứ thành phần nào trong công thức; người bị giảm calci huyết.

Thận trọng

Những chứng minh trong lâm sàng về sự an toàn khi điều trị thuốc cho tuổi thiếu niên có bệnh xương Paget còn rất hạn chế.

Dị ứng hoặc có tiền sử dị ứng với protein.

Nên tiến hành thử test trên da trước khi bắt đầu liệu pháp calcitonin cá hồi trên người bệnh nghi có phản ứng nhạy cảm; phải sẵn sàng có ngay adrenalin để xử lý phản ứng quá mẫn có thể xảy ra. Phải có sẵn quy cách thử cụ thể trên da của cơ sở sản xuất. Tạm thời ngừng sử dụng xịt mũi calcitonin nếu xảy ra loét niêm mạc mũi. Người bệnh trên 65 tuổi có thể có tỉ lệ tác dụng không mong muốn ở mũi cao hơn đối với thuốc xịt mũi calcitonin.

Thử test trên da: Tiêm trong da 0,1 ml dung dịch calcitonin tiêm chứa 10 đơn vị/ml calcitonin trong nước muối đăng trưng; quan sát chỗ tiêm trong 15 phút về ban đỏ thành nốt phỏng hoặc ban đỏ rõ rệt. Khi dùng thuốc xịt mũi cần kiểm tra thường kỳ mũi.

Tránh dùng calcitonin kéo dài vì có nguy cơ bị ung thư. Dùng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất.

Năm 2012, dựa trên các số liệu hiện có về calcitonin, EMEA (Cơ

quan quản lý dược phẩm châu Âu) cho thấy tăng nguy cơ ung thư các loại khi dùng calcitonin lâu dài từ 0,7% (trong nghiên cứu dùng thuốc uống chưa được cấp phép) tới 2,4% (trong nghiên cứu dùng thuốc xịt mũi). Nên đã khuyến cáo, tất cả các chế phẩm có calcitonin không được dùng để điều trị loãng xương sau mãn kinh và các chế phẩm dùng qua mũi rút khỏi thị trường châu Âu; đổi với các bệnh khác, phải dùng liều nhỏ nhất có tác dụng và trong thời gian ngắn nhất.

Thời kỳ mang thai

Thí nghiệm trên thỏ có thai cho thấy calcitonin cá hồi làm giảm khối lượng của thai thỏ lúc sinh khi cho liều gấp 14 - 56 lần liều khuyến cáo tiêm trên người. Nhưng calcitonin không qua nhau thai, nên tác dụng không mong muốn trên thai này có thể do tác dụng chuyển hóa của calcitonin trên động vật mang thai. Chỉ dùng thuốc tiêm calcitonin cá hồi cho người mang thai khi lợi ích mang lại hơn hẳn nguy cơ có thể gây hại cho thai nhi.

Không nên dùng thuốc xịt mũi calcitonin cá hồi cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Calcitonin úc chế tiết sữa ở động vật. Chưa biết liệu calcitonin cá hồi có phân bố vào sữa hay không, nhưng thuốc phân bố vào sữa và vào đường tiêu hóa của trẻ bú mẹ có thể không được hoạt hóa và do đó mà trẻ đang bú mẹ không thể hấp thu được. Cho đến nay vẫn chưa có các nghiên cứu xác định hấp thu calcitonin ở đường tiêu hóa của trẻ đang bú. Vì vậy nên ngừng cho con bú khi mẹ dùng thuốc hoặc không dùng thuốc khi đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn phụ thuộc vào liều như đỏ bừng, lạnh, viêm mũi, khó thở, buồn nôn có thể xảy ra ở 15 - 20% số người dùng thuốc, nhưng phần lớn không phải ngừng thuốc. Khó chịu thường giảm dần khi tiếp tục điều trị. ADR nguy hiểm nhất là tăng tỷ lệ ung thư các loại do dùng calcitonin lâu dài (xem Thận trọng) *Thường gặp, ADR > 1/100*

Tim mạch: Đỏ bừng, đỏ hoặc cảm giác châm kim ở mặt, ở tai, tay hoặc chân, tăng huyết áp.

Hô hấp: Viêm mũi sung huyết, viêm xoang, viêm họng, co thắt phế quản, viêm đường hô hấp trên.

Hệ thần kinh trung ương: Trầm cảm, choáng váng, yếu mệt.

Thần kinh cơ xương: Đau lưng, đau khớp, đau cơ, dị cảm.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy và chán ăn, rối loạn tiêu hóa, đau bụng, táo bón.

Mắt: Viêm kết mạc, chảy nước mắt bất thường.

Da: Ban đỏ.

Tai chỗ: Phù ở chỗ tiêm.

Niệu - sinh dục: Đái rắt, da niệu, viêm bàng quang.

Khác: Hội chứng giống cúm, bệnh hạch bạch huyết.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Hạ huyết áp, tim đập nhanh, phù.

Hệ thần kinh trung ương: Ốn lạnh, nhức đầu, chóng mặt, và hoa mắt.

Da: Mày đay, và ngứa.

Hô hấp: Thở ngắn.

Toàn thân: Sốt.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Sốc phản vệ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nên tiến hành thử phản ứng dị ứng với test ở da trước khi bắt đầu điều trị bằng calcitonin cá hồi cho những người có nghi ngờ mãn

cảm với calcitonin hoặc những người có tiền sử dị ứng với những protein lạ. Phải sẵn sàng có ngay adrenalin để xử lý phản ứng có thể xảy ra. Phải có sẵn quy cách thử cụ thể trên da của cơ sở sản xuất. Trong điều trị tăng calci huyết, nên thường xuyên kiềm tra nồng độ calci huyết thanh; nếu tăng, người bệnh nên dùng chế độ ăn có ít calci và uống đủ nước.

Nên thăm khám mũi trước khi bắt đầu điều trị bằng calcitonin theo đường xịt mũi và bắt kỳ lúc nào khi có khó chịu về mũi, để ngăn ngừa sự thay đổi niêm mạc hoặc những bệnh tạm thời ở mũi. Tạm thời ngừng sử dụng xịt mũi nếu xảy ra loét niêm mạc mũi. Người bệnh trên 65 tuổi có thể có tỉ lệ tác dụng không mong muốn ở mũi cao hơn khi sử dụng calcitonin qua đường xịt mũi.

Khi điều trị bằng calcitonin cho người bệnh xương Paget, vì sử dụng calcitonin (bản chất là protein) trong thời gian dài, nên thử kháng thể cho người bệnh với thử nghiệm thích hợp hoặc đánh giá khả năng tạo kháng thể bằng tiêu chuẩn đánh giá lâm sàng.

Định kỳ theo dõi nồng độ phosphatase kiềm trong huyết thanh và lượng hydroxyprolin (nếu có thể) trong nước tiểu 24 giờ và đánh giá những triệu chứng của xương cho những người bệnh xương Paget để xác định hiệu quả và điều chỉnh liều dùng của calcitonin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Tiêm bắp hoặc tiêm dưới da, nên tiêm bắp khi lượng calcitonin tiêm lớn hơn 2 ml.

Liều lượng:

Liều của calcitonin cá hồi được biểu thị bằng đơn vị quốc tế (dvqt).

Liều của calcitonin người được biểu thị bằng mg.

Bệnh xương Paget

Liều dùng phải được điều chỉnh tùy theo từng người, liều khuyên cáo như sau:

Calcitonin cá hồi: 50 dvqt 3 lần mỗi tuần, cho tới 100 dvqt hàng ngày tiêm dưới da hoặc tiêm bắp.

Calcitonin (người): Tiêm dưới da hoặc tiêm bắp, liều dao động từ 0,5 mg, 2 - 3 lần mỗi tuần, cho tới 0,25 mg hoặc 0,5 mg hàng ngày; trường hợp nặng có thể cần đến 1 mg/ngày chia làm 2 liều. Dùng calcitonin như vậy chỉ giới hạn ở những người bệnh không đáp ứng, hoặc không dung nạp với liệu pháp khác và thời gian điều trị thông thường tối đa trong 3 tháng (hoặc 6 tháng trong trường hợp ngoại lệ như người bệnh bị gãy xương bệnh lý).

Phải giám sát tác dụng của thuốc bằng cách theo dõi định kỳ phosphatase kiềm huyết thanh hoặc hydroxyprolin niệu hoặc deoxypyridinolin niệu cũng như đánh giá triệu chứng lâm sàng.

Tăng calci huyết do di căn xương (ví dụ di căn xương do ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú), *carcinom, đà u tuy xương*

Calcitonin cá hồi: Tiêm bắp hoặc tiêm dưới da, liều ban đầu 4 dvqt/kg, 12 giờ một lần; nếu cần sau một hoặc hai ngày có thể tăng liều tới 8 dvqt/kg, 12 giờ một lần, cho tới tối đa 8 dvqt/kg, 6 giờ một lần sau hai ngày nữa.

Dự phòng mất xương cấp tính do bất động đột ngột (như ở người bệnh mới bị gãy xương do loãng xương): Liều khuyên cáo tiêm dưới da hoặc tiêm bắp 100 dvqt, 1 lần mỗi ngày (hoặc 50 dvqt, 2 lần mỗi ngày), trong 2 - 4 tuần; liều có thể giảm tới 50 dvqt hàng ngày khi bắt đầu cử động lại.

Trẻ em: Chưa có đủ kinh nghiệm và số liệu về dùng calcitonin cho trẻ em.

Tương tác thuốc

Trong điều trị tăng calci huyết, dùng đồng thời calcitonin và những chế phẩm có chứa calci hoặc vitamin D, kể cả calcifediol và calcitriol có thể đối kháng với tác dụng của calcitonin. Trong điều

trị những bệnh khác, phải dùng những chế phẩm có chứa calci và vitamin D sau calcitonin 4 giờ.

Calcitonin làm tăng hệ số thanh thải lithi ở thận, do đó cần theo dõi nồng độ lithi huyết thanh ở người bệnh khi bắt đầu dùng calcitonin. Tránh dùng ethanol trong khi dùng calcitonin, vì có thể làm tăng nguy cơ loãng xương.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc tiêm calcitonin cá hồi cần được bảo quản ở 2 - 8 °C.

Binh khí dung xịt mũi Miacalcic (tổng hợp) cần được bảo quản ở 2 - 8 °C cho đến khi mở bình sử dụng. Bình đang sử dụng cần bảo quản ở 15 - 30 °C ở vị trí thẳng đứng cho đến 35 ngày. Không được để đông lạnh dung dịch xịt mũi.

Binh khí dung xịt mũi Fortical (nguồn gốc DNA tái tổ hợp) cần được bảo quản ở 2 - 8 °C cho đến khi mở bình sử dụng. Bình đang sử dụng cần bảo quản ở 20 - 25 °C, ở vị trí thẳng đứng cho đến 30 ngày. Không được để đông lạnh dung dịch xịt mũi.

Quá liều và xử trí

Quá liều calcitonin có thể gây hạ calci huyết. Triệu chứng của hạ calci huyết (nồng độ calci trong huyết thanh dưới 8 mg/dl) là tê cổng, cảm giác kim châm vùng xung quanh miệng và đầu ngón tay và ngón chân. Những dấu hiệu này có nguồn gốc thần kinh cơ, bao gồm tăng phản xạ gân, dấu hiệu Chvostek dương tính, chuột rút ở cơ và bụng, tetani với co cứng cổ tay, bàn chân, co giật (khi có thiếu hụt năng), và khoảng thời gian Q - T kéo dài trên điện tâm đồ. Khi hạ calci huyết xảy ra, phải ngừng điều trị calcitonin. Có thể làm giảm nhẹ các triệu chứng cấp tính bằng cách tiêm truyền tĩnh mạch calci gluconat hoặc calci clorid. Người bệnh cần phải điều trị thay thế kéo dài, có thể uống calci lactat kèm theo vitamin D hoặc không.

Thông tin qui chế

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

Cục Quản lý Dược đã có Công văn số 15226/QLD-ĐK ngày 5/10/2012 thông báo tạm ngừng cấp số đăng ký mới và đăng ký lại đối với thuốc chứa calcitonin dạng xịt mũi để điều trị loãng xương.

Tên thương mại

Bricocalcin; Calcitonin; Calco 50 I.U; Cal-wel; Canxi SBK; Essecalcin 50; Miacalcic; Naslim; Rocalcic; Salmocalcin; Skecalin; Volcalci.

CANDESARTAN CILEXETIL

Tên chung quốc tế: Candesartan cilexetil.

Mã ATC: C09CA06.

Loại thuốc: Chất đối kháng thụ thể angiotensin II.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 4 mg, 8 mg, 16 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Candesartan cilexetil là một tiền dược (pro-drug), khi uống được thủy phân ở đường tiêu hóa thành chất chuyển hóa có hoạt tính là candesartan. Candesartan gắn chọn lọc và tranh chấp với angiotensin II vào thụ thể AT₁ ở các mô như cơ trơn mạch máu và tuyến thượng thận, nên ức chế tác dụng co mạch và tiết aldosteron của angiotensin II, do đó làm giãn mạch và giảm tiết aldosteron. Như vậy, tác dụng này không phụ thuộc vào các con đường của tổng hợp angiotensin II.

Candesartan không có tác dụng ức chế enzym chuyển angiotensin (ACE: angiotensin converting enzyme), là enzym xúc tác cho quá trình chuyển angiotensin I thành angiotensin II và quá trình giáng hóa bradykinin. Vì vậy thuốc không ảnh hưởng đến đáp ứng đối với bradykinin. Trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát so sánh candesartan và các thuốc ức chế ACE, tỷ lệ bệnh nhân ở nhóm dùng candesartan bị tác dụng không mong muốn như ho khan thấp hơn.

Candesartan không gắn hoặc phong bế các thụ thể hormon và các kênh ion khác giữ một vai trò quan trọng trong điều hoà tim mạch. Phong bế thụ thể AT₁ của angiotensin II làm ức chế điều hoà ngược âm tính của angiotensin II đối với tiết renin. Nhưng tăng hoạt tính renin trong huyết tương và tăng nồng độ angiotensin II trong tuần hoàn không vượt quá tác dụng của candesartan đối với huyết áp.

Ở người tăng huyết áp, candesartan làm giảm huyết áp kéo dài và không làm tăng tần số tim do phản xạ. Tác dụng giảm huyết áp của thuốc phụ thuộc vào liều dùng, nhưng tác dụng không tăng khi uống tới liều 16 mg/lần/ngày. Thuốc không làm tụt huyết áp khi dùng liều đầu tiên và không tăng huyết áp trở lại nặng hơn khi ngừng thuốc. Thuốc thường bắt đầu tác dụng trong vòng 2 giờ. Khi dùng liên tục, huyết áp giảm tối đa thường thấy trong vòng 4 tuần. Candesartan dùng với liều điều trị làm giảm đáng kể albumin niệu ở người đái tháo đường typ II kèm theo tăng huyết áp có albumin niệu vi lượng. Candesartan cũng làm giảm protein niệu ở người có bệnh thận do các nguyên nhân khác. Đối với người tăng huyết áp có đái tháo đường typ II được điều trị 12 tuần với liều 8 - 16 mg không thấy tác động đến glucose huyết hoặc lipid huyết.

Suy tim: Điều trị bằng candesartan đã làm giảm tỷ lệ tử vong do tim mạch và phải nằm viện do suy tim ở người có suy thất trái. Lợi ích này chưa thấy ở người bệnh có phân suất tổng máu còn duy trì (> 40% nghiên cứu CHARM - duy trì). Tác dụng hữu ích của candesartan đối với tỷ lệ tử vong do tim mạch và phải nhập viện do suy tim đã thấy ở mọi lứa tuổi, giới tính và tính chất điều trị kết hợp. Tuy nhiên, kết quả các nghiên cứu này chưa thể áp dụng cho loại suy tim độ IV theo phân loại NYHA do tỷ lệ nghiên cứu còn quá ít (3%).

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, candesartan cilexetil được thủy phân ngay ở chỗ liên kết ester trong quá trình hấp thu từ đường tiêu hóa để chuyển thành chất có hoạt tính là candesartan. Sinh khả dụng tuyệt đối của candesartan khoảng 40% khi dùng candesartan cilexetil dưới dạng dung dịch và khoảng 14% khi dùng dưới dạng viên nén. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống viên nén từ 3 - 4 giờ. Với liều điều trị, nồng độ candesartan trong huyết tương tăng tuyến tính với liều dùng. Không có sự khác biệt về dược động học giữa hai giới tính. Sinh khả dụng của candesartan không bị ảnh hưởng có ý nghĩa bởi thức ăn.

Phân bố: Candesartan liên kết với protein huyết tương ở tỷ lệ rất cao (trên 99%). Thể tích phân bố biểu kiến của candesartan là 0,13 lít/kg. Candesartan không phân bố vào trong hồng cầu. Nghiên cứu trên chuột cho thấy thuốc rất ít đi qua hàng rào máu não nhưng qua được nhau thai và phân bố vào thai.

Thải trừ: Candesartan được thải trừ chủ yếu dưới dạng không đổi qua thận và mật, chỉ một phần nhỏ qua gan tạo thành chất chuyển hóa bất hoạt. Nửa đời thải trừ pha cuối của candesartan khoảng 9 giờ. Không có hiện tượng tích lũy sau khi dùng đa liều. Độ thanh thải toàn phần từ huyết tương của candesartan là khoảng 0,37 ml/phút/kg, trong đó độ thanh thải thận khoảng 0,19 ml/phút/kg. Candes-

artan thải trừ qua thận theo cả hai cơ chế lọc ở cầu thận và bài tiết tích cực ở ống thận. Sau khi uống candesartan cilexetil ghi dấu ¹⁴C, khoảng 33% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu và 67% trong phân. Còn khi tiêm tĩnh mạch candesartan ghi dấu ¹⁴C, tỷ lệ trong nước tiểu và phân tương ứng khoảng 59% và 36%.

Trẻ em dưới 18 tuổi: chưa được nghiên cứu. Người cao tuổi (trên 65 tuổi): Nồng độ candesartan trong huyết tương ở người cao tuổi cao hơn người trẻ tuổi khi dùng liều giống nhau (nồng độ đỉnh cao hơn khoảng 50% và AUC cao hơn khoảng 80% so với người trẻ tuổi). Được động học của candesartan diễn biến tuyến tính ở người cao tuổi. Candesartan và chất chuyển hóa không hoạt tính không tích lũy trong huyết thanh khi dùng liều ngày uống 1 lần, lặp lại nhiều ngày. Không cần điều chỉnh liều đầu tiên.

Suy thận: Ở người tăng huyết áp có suy thận, nồng độ candesartan trong huyết thanh tăng cao. Sau khi uống nhiều liều, AUC và nồng độ đỉnh tăng khoảng gấp đôi ở người suy thận nặng (thanh thải creatinin < 30 ml/phút/1,73 m²) so với người có chức năng thận bình thường. Candesartan không loại bỏ được bằng thẩm phân máu. Không cần điều chỉnh liều ban đầu.

Suy tim kèm suy thận: AUC_{0 - 72 giờ} cao hơn theo thứ tự là 36% và 65% so với tổn thương thận nhẹ và vừa. Nồng độ tối đa cao hơn theo thứ tự là 15% và 55% so với suy thận nhẹ và vừa.

Suy gan nhẹ và vừa được so sánh với người khỏe sau khi uống 1 liều đơn 16 mg candesartan: AUC tăng 30% ở người suy gan nhẹ và 145% ở người suy gan vừa. Nồng độ tối đa tăng 56% ở người suy gan nhẹ và 73% ở người suy gan vừa.

Suy tim: Được động học ở người suy tim tương tự như ở người cao tuổi khỏe mạnh.

Chỉ định

Tăng huyết áp.

Suy tim: Điều trị suy tim độ II - III theo phân loại của Hội tim New York NYHA II - III ở bệnh nhân có suy giảm chức năng tâm thu thất trái (phân suất tổng máu ≤ 40%), để giảm tử vong do tim mạch và để giảm số lần phải nằm viện do suy tim, dùng phối hợp với thuốc ức chế ACE ở người bệnh đang điều trị 1 thuốc ức chế ACE nhưng chưa đỡ, hoặc khi bệnh nhân không dung nạp thuốc ức chế ACE.

Chống chỉ định

Quá mẫn với candesartan cilexetil hoặc bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Phụ nữ mang thai và cho con bú.

Suy gan nặng và/hoặc út mật.

Suy tim có kali huyết > 5 mmol/lít, creatinin huyết > 265 micromol/lít (> 30 mg/lít) hoặc hệ số thanh thải Creatinin < 30 ml/phút (tính theo công thức Cockcroft).

Thận trọng

Tác động trên tim mạch: Thuốc có thể gây tụt huyết áp. Nguy cơ này sẽ tăng trên các bệnh nhân mất nước mất muối, sử dụng lợi tiểu kéo dài, suy tim, thrombocytopenia. Đối với bệnh nhân suy tim, có thể cần giảm tạm thời liều lượng của candesartan cilexetil hoặc thuốc lợi tiểu, đồng thời cần giám sát chặt chẽ huyết áp trong quá trình tăng liều và định kỳ sau đó.

Các phản ứng mẫn cảm: Phản ứng kiếu phản vệ và/hoặc phù mạch, đã được báo cáo sau khi sử dụng các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, trong đó có candesartan. Vì vậy, candesartan không khuyến cáo sử dụng cho các bệnh nhân có tiền sử phù mạch dù có hoặc không có liên quan với việc sử dụng các thuốc ức chế

ACE hay các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II.

Tác động trên thận: Do hệ renin - angiotensin - aldosteron (RAA) có vai trò quan trọng trong duy trì áp lực lọc cầu thận, các thuốc tác động lên hệ RAA (thuốc ức chế ACE, thuốc đối kháng thụ thể của angiotensin II - kể cả candesartan cilexetil) có nguy cơ ảnh hưởng đến sức lọc cầu thận. Đặc biệt, trên các bệnh nhân suy tim, quá trình tưới máu thận đã bị hạn chế, nếu sử dụng các thuốc này, có thể làm ảnh hưởng rõ rệt đến chức năng thận (gây thiểu niệu, tăng urê huyết tiến triển, suy thận, thậm chí tử vong). Đã có báo cáo về phản ứng có hại (ADR) là tăng creatinin huyết thanh trên bệnh nhân suy tim dùng candesartan cilexetil. Do đó, cần giám sát chặt chẽ creatinin huyết thanh trong quá trình tăng liều và định kỳ sau đó. Các bệnh nhân có hẹp động mạch thận hai bên, bệnh nhân đã có suy thận trước đó, bệnh nhân dùng đồng thời thuốc lợi tiểu cũng là những trường hợp tăng nguy cơ suy thận khi sử dụng các thuốc tác động trên hệ RAA.

Tăng kali huyết: Tăng kali huyết có thể xảy ra trên các bệnh nhân suy tim sung huyết sử dụng candesartan cilexetil, đặc biệt nếu dùng phối hợp với các thuốc ức chế ACE và/hoặc các thuốc lợi tiểu giảm thải kali (như spironolactone). Cần giám sát kali huyết thanh trong quá trình tăng liều và định kỳ sau đó.

Thận trọng khi phải phẫu thuật lớn, phải gây mê vì có nguy cơ tụt huyết áp.

Thời kỳ mang thai

Nguy cơ tử vong, dị tật cho thai nhi/ trẻ sơ sinh: 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 ảnh hưởng, thậm chí gây chết thai nhi và trẻ sơ sinh. Các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin cũng có thể làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh nghiêm trọng khi sử dụng trong 3 tháng đầu thai kỳ. Chưa thấy tai biến khi dùng candesartan trong 3 tháng đầu thai kỳ, nhưng cần phải ngừng candesartan càng sớm càng tốt sau khi phát hiện có thai. Sau khi candesartan cilexetil được phép lưu hành trên thị trường, đã có ca báo cáo về độc tính trên thai nhi và trẻ sơ sinh khi người mẹ dùng thuốc này trong thai kỳ.

Theo phân loại của FDA, candesartan cilexetil xếp nhóm C (3 tháng đầu thai kỳ) và nhóm D (3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ).

Thời kỳ cho con bú

Chưa có nghiên cứu candesartan có tiết vào sữa mẹ hay không. Do tiềm tàng nguy cơ có hại cho trẻ nhỏ đang bú mẹ, phải quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Điều trị tăng huyết áp: ADR thường nhẹ, nhất thời và tương đương với nhóm chứng (dùng giả dược placebo). Tần suất ADR không liên quan đến tuổi và liều. Tỷ lệ phải ngừng thuốc (2,4%) tương tự như nhóm dùng giả dược (2,6%).

Thường gặp, 1/100 ADR < 1/10

Suy thận: Tăng creatinin và tăng urê huyết.

Tăng kali huyết.

Giảm huyết áp.

Hiếm gặp, ADR < 1/10 000

Máu: Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu đa nhân, mất bạch cầu hạt.

Chuyển hoá: Tăng kali huyết, giảm natri huyết.

Thần kinh: Nhức đầu.

Tiêu hoá: Buồn nôn.

Gan mật: Tăng enzym gan, viêm gan.

Da: Phù mạch, phát ban, mẩn ngứa.
Cơ xương: Đau cơ, khớp.
Thận: Suy thận.
Điều trị suy tim: Liều dùng tối 32 mg/ngày.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Đối với điều trị tăng huyết áp, các ADR thường nhẹ, tự hết. Nếu phù mạch nặng gây cản trở đường hô hấp, cần dùng adrenalin, corticosteroid, kháng histamin...
Đối với điều trị suy tim, cần ngừng thuốc.
Hạ huyết áp: Cần truyền dịch.

Liều lượng và cách dùng

Candesartan cilexetil được dùng đường uống, có thể uống lúc đói hoặc no.

Tăng huyết áp:

Liều dùng tùy thuộc từng người bệnh và phải điều chỉnh theo đáp ứng huyết áp.

Liều khởi đầu cho người lớn (kể cả người cao tuổi) là 8 mg ngày một lần (ở Hoa Kỳ cho phép dùng liều khởi đầu cao hơn là 16 mg ngày một lần). Cứ sau mỗi 4 tuần, nếu huyết áp giảm chưa đạt yêu cầu và bệnh nhân vẫn dung nạp được thuốc thì tăng liều thêm 8 mg/ngày cho đến khi huyết áp giảm đạt yêu cầu hoặc đến liều tối đa 32 mg/ngày (dùng 1 - 2 lần). Không dùng liều lớn hơn 32 mg/ngày vì liều cao hơn không làm tăng tác dụng. Nếu liều 32 mg/ngày vẫn không có tác dụng thì điều trị phối hợp hoặc thay thuốc khác. Ở liều có tác dụng, huyết áp thường giảm sau 2 tuần và giảm tối đa sau 4 - 6 tuần.

Liều khởi đầu ở bệnh nhân suy gan là 2 mg/ngày, suy thận hoặc giảm thể tích nội mạch là 4 mg/ngày. Liều duy trì: Trong khi điều chỉnh liều, nếu huyết áp giảm đạt yêu cầu thì dùng liều duy trì, có thể 8 - 32 mg/ngày tùy cá thể, dùng một lần hoặc chia hai lần mỗi ngày.

Suy tim:

Liều khởi đầu: 4 mg/lần, ngày một lần. Cứ sau mỗi hai tuần nếu không đáp ứng có thể tăng liều gấp đôi đến tối đa 32 mg/ngày nếu bệnh nhân dung nạp được. Cần giám sát chặt chẽ huyết áp của bệnh nhân trong quá trình tăng liều.

Tương tác thuốc

Lithi: Candesartan làm tăng nồng độ của lithi trong huyết thanh. Cần giám sát chặt chẽ nồng độ của lithi khi dùng đồng thời hai thuốc. Chưa thấy tương tác có ý nghĩa giữa candesartan với các thuốc tim mạch như digoxin, enalapril, nifedipin; với thuốc chống đông máu như warfarin; với thuốc chống tăng glucose huyết như glyburid; với các thuốc tránh thai uống; với các thuốc cảm ứng hoặc ức chế hệ enzym cytochrom P₄₅₀.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng 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 hay gặp nhất là hạ huyết áp và nhịp tim nhanh; cũng có thể gặp nhịp tim chậm do kích thích thần kinh phế vị.

Loại bỏ thuốc ở đường tiêu hóa: Cần nhắc dùng than hoạt tính.

Nếu xảy ra triệu chứng hạ huyết áp, phải tiến hành các biện pháp điều trị hỗ trợ như truyền natri clorid 0,9%, 10 - 20 ml/kg, dùng dopamin, epinephrin. Giám sát bệnh nhân: Giám sát các dấu hiệu

sống, chức năng thận, enzym gan.

Thẩm phân máu không thể loại được candesartan do thuốc liên kết nhiều với protein huyết tương (> 90%).

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Atasart; Atasart-H; Cadelong; Cardedes; Hysart; Indsar 8; Queencap; Treatan; Weierya.

CAPECITABIN

Tên chung quốc tế: Capecitabine.

Mã ATC: L01BC06.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, tiền chất của fluorouracil.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 150 mg; 500 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Capecitabin hầu như không có tác dụng dược lý cho đến khi được chuyển thành fluorouracil (một thuốc chống chuyển hóa) bởi các enzym có nồng độ trong mô ung thư cao hơn nồng độ trong các mô xung quanh hay trong huyết tương. Capecitabin bị thủy phân ở gan thành 5'-deoxy-5-fluorouridin rồi thành 5-fluorouracil ở các mô. Người ta cho rằng nồng độ cao của thuốc có hoạt tính ở khối u khiến cho độc tính lên toàn thân ít đi. Ở tế bào lành và tế bào ung thư, fluorouracil được chuyển hóa thành 5-fluoro-2'-deoxyuridin 5'-monophosphat (FdUMP) và 5-fluorouridin triphosphat (FUTP). Cơ chế tác dụng của fluorouracil còn chưa hoàn toàn rõ nhưng cơ chế chính có lẽ do FdUMP (deoxyribonucleotid của thuốc) và đồng yếu tố folat gắn vào thymidylate synthase (TS) để tạo ra phức hợp bậc ba có dây nối đồng hóa trị là chất ức chế sự tạo thành thymidylate từ 2'-deoxyuridylate, do đó cản trở sự tổng hợp ADN. Ngoài ra, FUTP có thể gắn vào ARN thay cho uridin triphosphat, tạo ra ARN sai lạc nên ảnh hưởng lên sự tổng hợp protein. Fluorouracil tác động lên pha G₁ và pha S của quá trình phân bào. Capecitabin có tác dụng lên các khối u ghép khác loài kháng fluorouracil; cho thấy có sự kháng chéo không hoàn toàn giữa hai thuốc này.

Dược động học

Ít nhất 70% liều capecitabin uống vào được hấp thu ở ổ bụng tiêu hóa. Nồng độ đỉnh huyết tương capecitabin đạt sau khoảng 1,5 giờ còn nồng độ đỉnh của fluorouracil đạt đến sau 2 giờ. Có sự khác nhau rất lớn giữa các cá thể về nồng độ huyết tương và AUC. Thức ăn làm giảm tốc độ và mức hấp thu do đó làm giảm nồng độ huyết tương và AUC của các chất chuyển hóa của thuốc. Capecitabin hoặc các chất chuyển hóa được phân bố ở khối u, ở niêm mạc ruột, huyết tương, gan và các mô khác. Thực nghiệm trên súc vật cho thấy thuốc và các chất chuyển hóa không qua hàng rào máu - não; không rõ thuốc hoặc các chất chuyển hóa có vào trong dịch não - tuy và mô não ở người hay không. Nồng độ fluorouracil ở khối u cao hơn nồng độ ở các mô lành xung quanh, ở huyết tương hoặc ở các cơ. Tỷ lệ gắn vào protein huyết tương (chủ yếu là albumin) là dưới 60% và không phụ thuộc liều. Nghiên cứu trên người Nhật bản thấy với cùng liều uống, nồng độ đỉnh huyết tương của thuốc thấp hơn ở người da trắng và điều này chưa giải thích được.

Capecitabin được chuyển hóa mạnh ở gan và ở khối u. Nửa đời thải trừ của capecitabin và các chất chuyển hóa (cả fluorouracil) khoảng 45 - 60 phút, trừ α-fluoro-β-alanin (chất giáng hóa của fluorouracil) có nửa đời ban đầu là 3 giờ.

Thuốc được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu (95,5% dưới dạng các chất chuyển hóa, khoảng 3% dưới dạng không thay đổi); chỉ có khoảng 2,6% được bài tiết qua phân.

Chỉ định

Ung thư vú di căn không đáp ứng với trị liệu bằng anthracycline hoặc tái phát trong khi trị liệu hoặc sau trị liệu bằng anthracycline. Kết hợp với docetaxel để gây hiệp đồng tác dụng: docetaxel làm tăng enzym có nhiều ở khối u chuyển capecitabin thành fluorouracil.

Đơn trị liệu để điều trị ung thư vú khu trú tại chỗ hoặc đã di căn giai đoạn cuối ở bệnh nhân kháng cả paclitacel, cả phác đồ hóa trị liệu có anthracycline hay ở bệnh nhân kháng paclitacel nhưng không dùng thêm được anthracycline (như người đã dùng tối liêu tích lũy 400 mg/m² doxorubicin hoặc thuốc tương đương doxorubicin).

Dùng một mình hoặc để hỗ trợ điều trị sau khi cắt bỏ khối u nguyên phát ung thư đại tràng giai đoạn III (giai đoạn C theo phân loại Duke) khi thấy điều trị bằng một fluoropyrimidin tốt hơn. Có thể dùng capecitabin đơn độc thay thế cho fluorouracil/leucovorin cho người bị cắt u hoàn toàn lần đầu.

Capecitabin là thuốc được lựa chọn hàng 1 để điều trị ung thư đại - trực tràng di căn khi thấy đơn trị liệu bằng một fluoropyrimidin tốt hơn.

Chống chỉ định

Quá mẫn với capecitabin, fluorouracil hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Bị thiếu hụt dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD).

Suy thận nặng ($\text{Cl}_{\text{cr}} < 30 \text{ ml/phút}$).

Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính hoặc giảm tiểu cầu nặng.

Đang dùng sorivudin hoặc các thuốc tương tự như brivudin.

Thận trọng

Capecitabin phải được dùng dưới sự giám sát của thầy thuốc chuyên khoa có kinh nghiệm trong điều trị bằng các thuốc chống ung thư.

Phải thông báo cho bệnh nhân và gia đình biết về những tai biến có hại của capecitabin, đặc biệt là buồn nôn, nôn, ỉa chảy, hội chứng bàn tay - bàn chân. Ngoài ra, người bệnh cần biết cần phải điều chỉnh liều trong khi điều trị bằng capecitabin.

Cần thông báo cho bác sĩ biết khi thấy: đại tiện ban đêm hoặc đại tiện tăng tới 4 - 6 lần một ngày hoặc nhiều hơn, buồn nôn kèm chán ăn, nôn 2 - 5 lần một ngày hoặc nhiều hơn, bàn chân bàn tay phù đỏ và đau, mồm đau, phù, sốt v.v... Phải ngừng thuốc và thông báo ngay cho thầy thuốc biết.

Thận trọng khi dùng cho người cao tuổi (≥ 80 tuổi) vì tăng nguy cơ bị ADR nặng. Nếu dùng phải giám sát chặt chẽ.

Phải thận trọng khi dùng cho người bị suy gan nhẹ tới vừa do bị di căn vào gan. Phải giám sát thường xuyên chức năng gan trong quá trình điều trị. Chưa có dữ liệu về thuốc ở người bị suy gan nặng.

Phải thận trọng khi dùng capecitabin cho người bị suy thận vừa ($\text{Cl}_{\text{cr}} 30 - 50 \text{ ml/phút}$ tính theo công thức Cockcroft-Gault); phải giảm liều. Phải ngừng thuốc nếu thấy bị tác dụng phụ mức độ 2, 3, 4. Phải giám sát cẩn thận khi dùng ở người bệnh có tiền sử bệnh mạch vành vì tác dụng có hại lên tim mạch đã xảy ra khi dùng pirymidin flour hóa.

Nếu dùng capecitabin cho người bệnh đang dùng thuốc chống đông máu coumarin thì phải thường xuyên xác định thời gian

prothrombin hoặc thời gian đông máu để điều chỉnh liều thuốc chống đông máu.

Capecitabin có thể gây chóng mặt, mệt mỏi và buồn nôn; bệnh nhân dùng thuốc này cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy.

Thời kỳ mang thai

Chưa rõ capecitabin và các chất chuyển hóa có qua nhau thai hay không.

Không dùng cho phụ nữ mang thai. Cần báo cho bệnh nhân trong tuổi sinh đẻ tránh mang thai trong thời gian điều trị bằng capecitabin. Nếu mang thai trong thời gian trị liệu phải giải thích cho bệnh nhân rõ các nguy cơ đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Không rõ capecitabin và các chất chuyển hóa có qua sữa hay không. Thực nghiệm trên chuột cho thấy capecitabin và các chất chuyển hóa có nhiều trong sữa chuột mẹ. Nếu dùng capecitabin thì phải ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp, $ADR > 10/100$

Tim - mạch: Phù

TKTW: Mệt mỏi, sốt, đau.

Da: Hội chứng tay - bàn chân (phụ thuộc liều), viêm da.

Tiêu hóa: Ỉa chảy (phụ thuộc liều), buồn nôn, nôn, đau bụng, viêm miệng, giảm thèm ăn, chán ăn, táo bón.

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

Gan: Tăng bilirubin.

Cơ - xương: Loạn cảm.

Mắt: Kích ứng mắt.

Hô hấp: Khó thở.

$5/100 < ADR < 10/100$

Tim - mạch: Tắc tĩnh mạch, đau ngực.

TKTW: Nhức đầu, ngủぐì, chóng mặt, mất ngủ, rối loạn tâm trạng, trầm cảm.

Da: Bong móng, mẩn đỏ, mất màu da, rụng tóc, ban đỏ.

Nội tiết - chuyển hóa: Mất nước.

Tiêu hóa: Rối loạn nhu động, khô miệng, khó tiêu, viêm đường tiêu hóa trên (ung thư đại trực tràng), chảy máu, viêm ruột non, rối loạn vị giác.

Cơ - xương: Đau lưng, mỏi cơ, đau cơ, đau khớp, đau chi dưới, bệnh thần kinh.

Mắt: Rối loạn thị giác, viêm kết mạc.

Hô hấp: Ho.

Khác: Nhiễm virus.

$ADR < 5/100$

Đau thắt ngực, cổ chướng, hen, rung nhĩ, nhịp tim chậm, viêm phế quản, viêm phổi - phế quản, co thắt phế quản, suy kiệt, ngừng tim, suy tim, bệnh cơ tim, tai biến mạch não, úm mật, rối loạn đông máu, viêm đại tràng, tắc tĩnh mạch sâu, toát mồ hôi, viêm tá tràng, khó nuốt, loạn nhịp tim, thay đổi điện tâm đồ, bệnh về não, chảy máu cam, nhiễm nấm, loét dạ dày, viêm dạ dày - ruột, ỉa ra máu, ho ra máu, suy gan, xơ gan, viêm gan, hạ kali huyết, hạ magnesi huyết, tăng hoặc giảm huyết áp, quá mẫn, tăng triglycerid huyết, ban xuất huyết do hạ tiểu cầu, liệt ruột, nhiễm khuẩn, tắc ruột, viêm kết mạc - giác mạc, tắc hẹp óng lê, giảm bạch cầu, mất ý thức, phù bạch huyết, viêm da ô chất trắng trong não, thiếu máu cơ tim, tắc ruột hoại tử, nhiễm candida ở miệng, tràn dịch màng ngoài tim, ban

xuất huyết do giảm tiêu cầu, giảm các tế bào máu, phản ứng với ánh sáng, viêm phổi, ngứa, tắc động mạch phổi, hội chứng phản ứng da sau chiếu xạ, suy thận, suy hô hấp, tăng tiết mồ hôi, nhiễm khuẩn huyết, loét da, nhịp tim nhanh, viêm tắc tĩnh mạch, giãn phì đại trực tràng, run đầu chi, ngoại tâm thu thắt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Đa số các ADR của capecitabin là hồi phục được và không cần phải ngừng thuốc. Nếu bị nặng thì phải giảm liều (xem bảng hướng dẫn điều chỉnh liều theo mức độ bị độc).

Hay gặp rối loạn tiêu hóa khi dùng capecitabin, nhất là ở người cao tuổi. Có thể dùng các thuốc chống ỉa chảy thông thường như loperamide. Phải bôi phụ nước và điện giải nếu bị ỉa chảy nặng, mất nước. Dùng thuốc chống nôn nếu bị nôn.

Phải kiểm tra huyết học trước khi dùng capecitabin. Nếu thấy bạch cầu trung tính giảm ($< 1,5 \times 10^9/\text{lít}$) và/hoặc tiểu cầu giảm ($< 100 \times 10^9/\text{lít}$) thì không được dùng capecitabin. Trong khi điều trị, nếu thấy bạch cầu trung tính giảm ($< 1,0 \times 10^9/\text{lít}$) và/hoặc tiểu cầu giảm ($< 75 \times 10^9/\text{lít}$) thì phải ngừng thuốc. Nếu có suy tủy: Có thể dùng các yếu tố kích thích tạo máu như filgrastim, sargramostim, truyền máu, truyền tiểu cầu... Bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính nặng phải được cách ly để tránh nhiễm khuẩn. Có thể phải truyền tủy cho người bị suy tủy nặng. Phải phòng giảm bạch cầu trung tính ở người có nguy cơ cao.

Sốt có giảm bạch cầu trung tính: Phải cấy máu và dùng kháng sinh đường tĩnh mạch với người có nguy cơ cao, dùng theo đường uống với người có nguy cơ thấp.

Giảm sát chật chẽ chức năng gan, nhất là ở người bị di căn ở gan vì có nguy cơ tăng bilirubin huyết nghiêm trọng.

Phải thường xuyên theo dõi điện tâm đồ, nhất là ở người có tiền sử bệnh mạch vành để phòng nhồi máu cơ tim, thiếu máu cục bộ cơ tim, cơn đau thắt ngực, loạn nhịp, ngừng tim, đột tử.

Viêm miệng: Rửa, xúc miệng bằng nước muối, bicarbonat. Nếu bị đau thì có thể dùng thuốc giảm đau tại chỗ; nếu đau nặng thì dùng thuốc giảm đau toàn thân. Chú ý dùng các thuốc có tác dụng tại chỗ để phòng nhiễm nấm và nhiễm khuẩn miệng.

Phải đi khám mắt nếu thấy thị lực giảm hoặc có các triệu chứng nặng ở mắt trong quá trình dùng capecitabin.

Điều trị các biểu hiện ngộ độc khác tùy theo biểu hiện và mức độ biểu hiện.

Liều lượng và cách dùng

Uống thuốc cùng với nước, ngày 2 lần (sáng và chiều tối); khoảng 30 phút sau bữa ăn.

Nếu dùng đồng thời với docetaxel, bệnh nhân cần uống capecitabin trước.

Điều trị ung thư vú:

Trị liệu kết hợp với docetaxel: Liều capecitabin ban đầu là $1\ 250 \text{ mg/m}^2$, ngày 2 lần ($2\ 500 \text{ mg/m}^2/\text{ngày}$) trong 2 tuần; sau đó nghỉ dùng 1 tuần. Đợt trị liệu theo chu kỳ 3 tuần. Trị liệu kéo dài ít nhất 6 tuần. Sau liều ban đầu, điều chỉnh các liều tiếp theo tùy theo dung nạp thuốc của bệnh nhân và theo dõi chật chẽ để có được đáp ứng điều trị tối ưu với tác dụng độc ít nhất. Docetaxel liều 75 mg/m^2 truyền tĩnh mạch trong 1 giờ sau capecitabin vào ngày đầu của chu kỳ 3 tuần. Phác đồ điều trị phối hợp được tiếp tục ít nhất 6 tuần.

Đơn trị liệu: Liều ban đầu là $1\ 250 \text{ mg/m}^2$, ngày 2 lần ($2\ 500 \text{ mg/m}^2/\text{ngày}$) trong 2 tuần; sau đó nghỉ dùng 1 tuần. Đợt trị liệu theo chu kỳ 3 tuần. Một số chuyên gia khuyên nên dùng trong 2 chu kỳ (6 tuần) để đánh giá đáp ứng. Trong thử nghiệm, có thể thấy đáp

ứng lâm sàng trong vòng 6 - 12 tuần. Sau liều ban đầu, điều chỉnh liều tiếp theo tùy theo dung nạp thuốc của bệnh nhân và theo dõi chật chẽ để có được đáp ứng điều trị tối ưu với tác dụng độc ít nhất.

Điều trị ung thư đại tràng:

Điều trị hỗ trợ trong ung thư đại tràng: Liều ban đầu là $1\ 250 \text{ mg/m}^2$ ngày 2 lần ($2\ 500 \text{ mg/m}^2/\text{ngày}$) trong 2 tuần; sau đó nghỉ dùng 1 tuần. Đợt trị liệu theo chu kỳ 3 tuần. Tổng số chu kỳ điều trị là 8 chu kỳ và thời gian điều trị là 6 tháng. Sau liều ban đầu, điều chỉnh liều tiếp theo tùy theo dung nạp thuốc của bệnh nhân và theo dõi chật chẽ để có được đáp ứng điều trị tối ưu với tác dụng độc ít nhất. Lựa chọn hàng đầu cho ung thư đại trực tràng di căn: Liều capecitabin ban đầu là $1\ 250 \text{ mg/m}^2$, ngày 2 lần ($2\ 500 \text{ mg/m}^2/\text{ngày}$) trong 2 tuần; sau đó nghỉ dùng 1 tuần. Đợt trị liệu theo chu kỳ 3 tuần. Sau liều ban đầu, điều chỉnh liều tiếp theo tùy theo dung nạp thuốc của bệnh nhân và theo dõi chật chẽ để có được đáp ứng điều trị tối ưu với tác dụng độc ít nhất.

Điều chỉnh liều căn cứ theo:

- Diện tích thân thể (Bảng 1).
- Tuổi: Một số nhà lâm sàng khuyến cáo phải giảm liều capecitabin ban đầu tới 20% ở người ≥ 80 tuổi nếu dùng capecitabin đơn độc. Khi dùng capecitabin phối hợp với docetaxel để điều trị ung thư vú cho người bệnh ≥ 60 tuổi thì liều capecitabin ban đầu phải giảm 25% (tới 950 mg/m^2).
- Độ tính và mức độ độc tính (Bảng 2), mức độ bị độc và sự mắc lại các độc tính của thuốc khi dùng capecitabin đơn độc (Bảng 2, Bảng 4) hoặc dùng kết hợp với docetaxel (Bảng 3).

Khi trị liệu bị ngưng do độc tính thì dùng thuốc tiếp tục theo các chu kỳ điều trị đã đề ra, không thay thế các liều bị bỏ do độc tính. Một khi đã giảm liều do độc tính thì sau này không được tăng liều lên nữa. Nếu trong một đợt điều trị, người bệnh không bị độc tính hoặc bị độc ở mức độ 1 thì duy trì liều này ở các đợt tiếp theo cho đến khi có biểu hiện bị độc nặng hơn.

Các bảng dưới đây hướng dẫn chi tiết cách tính liều và điều chỉnh liều:

Bảng 1. Liều ban đầu khuyên dùng theo diện tích thân thể: $1\ 250 \text{ mg/m}^2/\text{lần}$; ngày 2 lần. Liều 1 ngày trong bảng dưới đây phải được chia làm 2 liều bằng nhau.

Diện tích thân thể (m^2)	Liều 1 ngày (mg)
$\leq 1,25$	3 000
1,26 - 1,37	3 300
1,38 - 1,51	3 600
1,52 - 1,65	4 000
1,66 - 1,77	4 300
1,78 - 1,91	4 600
1,92 - 2,05	5 000
2,06 - 2,17	5 300
$\geq 2,18$	5 600

Không cần thiết phải điều chỉnh liều ở người bị suy gan nhẹ và vừa. Người bị suy thận: Không cần giảm liều ở người bị suy thận nhẹ; giảm 25% liều ban đầu (tới 950 mg/m^2 ; ngày 2 lần) nếu bị suy thận vừa. Theo dõi chật chẽ bệnh nhân bị suy thận nhẹ hoặc vừa để phòng tăng ADR.

Người cao tuổi: Có thể phải giảm liều tới 20% - 25%.

Bảng 2. Chỉ tiêu phân mực độ ngộ độc hay xảy ra với capecitabin (trừ hội chứng tay - chân) theo Viện ung thư quốc gia Canada (NCIC).

Biểu hiện	Mức độ	Chỉ tiêu
Ia chảy	1	2 - 3 lần/ngày, trước trị liệu.
	2	4 - 6 lần/ngày, trước trị liệu hoặc đi đại tiện ban đêm.
	3	7 - 9 lần/ngày, trước trị liệu hoặc ia đùn và rối loạn hấp thu.
	4	> 10 lần/ngày, trước trị liệu, ia chảy phân sống có máu hoặc cần hỗ trợ theo đường tiêm.
Buồn nôn	1	Vẫn có thể ăn được.
	2	Ăn ít hẵn nhưng vẫn ăn thành bửa nhỏ.
	3	Hầu như không ăn được.
Nôn	1	1 lần/24 giờ.
	2	2- 5 lần/24 giờ.
	3	6 - 10 lần/24 giờ.
	4	10 lần/24 giờ, mất nước hoặc cần hỗ trợ theo đường tiêm.
Đau bụng	1	Đau nhung không cần điều trị.
	2	Đau điều trị được bằng thuốc không phải opiat.
	3	Đau điều trị được bằng opiat.
	4	Đau không điều trị được.
Hội chứng bàn tay - bàn chân)	1	Tê, rối loạn/giảm cảm giác, ngứa, sưng không đau, đỏ bàn tay và/hoặc bàn chân gây khó chịu nhưng vẫn hoạt động bình thường được trong cuộc sống hàng ngày.
	2	Da bàn tay và/ hoặc bàn chân đỏ, đau, sưng ảnh hưởng lên hoạt động sống bình thường hàng ngày.
Hội chứng bàn tay - bàn chân)	3	Da ướt, bị bong, loét, phồng rộp, đau nhiều ở bàn tay và/hoặc bàn chân, không làm được các việc bình thường trong cuộc sống hàng ngày.
Giảm bạch cầu lympho	1	Số lượng bạch cầu lympho 1 500 - 1 999/mm ³
	2	Số lượng bạch cầu lympho 1 000 - 1 499/mm ³
	3	Số lượng bạch cầu lympho 500 - 999/mm ³
	4	Số lượng bạch cầu lympho < 500/mm ³

Tương tác thuốc

Không dùng đồng thời capecitabin với natalizumab, vắc xin sống. Capecitabin làm tăng nồng độ hoặc tác dụng của: Các cơ chất của CYP2C9, natalizumab, phenytoin, vắc xin sống, thuốc kháng vitamin K. Cần theo dõi các chỉ số về đông máu khi dùng đồng thời capecitabin và thuốc chống đông coumarin và có thể phải giảm liều thuốc chống đông. Cần kiểm soát nồng độ phenytoin ở người dùng đồng thời capecitabin và phenytoin.

Capecitabin làm giảm nồng độ hoặc tác dụng của các vắc xin bất hoạt. Acid folinic làm tăng độc tính của capecitabin; phải giảm liều capecitabin (liều tối đa chỉ là 2 000 mg/m² chứ không phải là 3 000 mg/m²) khi dùng đồng thời với acid folinic.

Sovuridin và các chất cùng họ như brivudin làm tăng độc tính của fluoropyrimidin lên mức nguy hiểm. Chỉ bắt đầu dùng capecitabin ít nhất là 4 tuần sau khi đã ngừng dùng các thuốc này.

Các thuốc kháng acid làm tăng nồng độ capecitabin và chất chuyển hóa 5'-deoxy-5-fluorocytidin (5'-DFCR). Uống các thuốc chống acid ít nhất là 2 giờ sau khi uống capecitabin.

Alopurinol làm giảm tác dụng của 5-fluorouracil (5-FU). Tránh dùng đồng thời capecitabin và alopurinol.

Liều capecitabin tối đa khi dùng đồng thời interferon alpha-2a (3 MUI/m²/ngày) là 2 000 mg/ngày chứ không phải là 3 000 mg/ngày như khi được dùng một mình.

Nếu kết hợp với xạ trị ung thư trực tràng, liều tối đa capecitabin là 2 000 mg/ngày, dùng theo phác đồ liên tục hoặc dùng hàng ngày từ thứ 2 đến thứ 6 trong đợt xạ trị kéo dài 6 tuần.

Leucovorin, levoleucovorin, trastuzumab làm tăng nồng độ hoặc tác dụng của capecitabin.

Echinacea làm giảm nồng độ hoặc tác dụng của capecitabin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén capecitabin trong lọ kín ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Nếu được để trong lọ kín ở nhiệt độ phòng thì thuốc ổn định trong ít nhất là 9 tháng.

Quá liều và xử trí

Các triệu chứng quá liều là buồn nôn, nôn, ia chảy, kích thích và chảy máu ống tiêu hóa, suy tụy. Bệnh nhân dùng 1 657 mg/m²/ngày (chia làm 2 lần) trong 6 tuần bị hội chứng bàn tay - bàn chân (lòng bàn tay, lòng bàn chân bị đỏ và giảm cảm giác), viêm niêm mạc và ia chảy.

Không có thuốc đặc trị quá liều capecitabin. Xử trí quá liều chủ yếu là tạm ngừng dùng thuốc và tiến hành các biện pháp hỗ trợ thích hợp với biểu hiện ngộ độc. Lọc máu có thể lấy bớt 5'-deoxy-5-fluorouridin (DFUR) là chất chuyển hóa có phân tử lượng thấp của capecitabin. Từ tháng 5 năm 2009, FDA Hoa Kỳ coi uridin triacetate (còn được gọi là vistonuridin), một tiền chất của uridin, là chất giải độc fluorouracil, liều dùng ở người lớn là 10 g, 6 giờ một lần, dùng 20 liều ngay sau khi bị ngộ độc 5 - FU. Tuy không có dữ liệu về tác dụng của uridin triacetate đối với ngộ độc capecitabin nhưng người ta cho rằng có thể có tác dụng.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Capebina; Capemax; Relotabin; Xeloda.

Bảng 3. Điều chỉnh liều do độc tính trong trị liệu với capecitabin và docetaxel.

Mức độ theo NCIC	Mức 2	Mức 3	Mức 4
Xuất hiện lần đầu Trong quá trình điều trị Điều chỉnh liều cho chu kỳ tiếp theo	Ngừng thuốc cho đến khi về mức 0 hoặc 1. Trở lại trị liệu với 100% liều capecitabin lúc trước; không thay các liều đã thiểu. Nếu vẫn còn bị độc thì đợi đến khi trở về mức 0 -1. Bắt đầu chu kỳ tiếp theo với liều bằng 100% liều capecitabin và docetaxel ban đầu.	Ngừng thuốc cho đến khi về mức 0 hoặc 1. Trở lại trị liệu với 100% liều capecitabin lúc trước; không thay các liều đã thiểu. Nếu vẫn còn bị độc thì đợi đến khi trở về mức 0 -1. Bắt đầu chu kỳ tiếp theo với liều capecitabin bằng 75% liều ban đầu và docetaxel 55 mg/m ² .	Ngừng hẳn trị liệu hoặc nếu bắt buộc phải tiếp tục trị liệu vì lợi ích cho bệnh nhân thì đợi cho đến khi về mức 0 -1 thì điều trị tiếp với liều bằng 50% liều đã dùng.
Các biểu hiện bị độc như lần trước xuất hiện lần 2 Trong quá trình điều trị Điều chỉnh liều cho đợt tiếp theo	Ngừng điều trị cho đến khi trở về mức 0 - 1. Tiếp tục điều trị với liều capecitabin bằng 75% liều ban đầu; không thay thế các liều đã thiểu. Nếu vẫn còn bị độc thì đợi đến khi trở về mức 0 -1. Bắt đầu chu kỳ mới với capecitabin bằng 75% liều ban đầu và liều docetaxel 55 mg/m ² .	Ngừng điều trị cho đến khi trở về mức 0 - 1. Tiếp tục điều trị với liều capecitabin bằng 50% liều ban đầu; không thay thế các liều đã thiểu. Nếu vẫn còn bị độc thì đợi đến khi trở về mức 0 -1. Bắt đầu chu kỳ mới với capecitabin bằng 50% liều ban đầu và ngừng dùng docetaxel.	Ngừng hẳn trị liệu.
Các biểu hiện bị độc như lần trước xuất hiện lần 3 Trong quá trình điều trị Điều chỉnh liều cho đợt tiếp theo	Ngừng điều trị cho đến khi trở về mức 0 - 1. Tiếp tục điều trị với capecitabin bằng 50% liều ban đầu; không thay thế các liều đã thiểu. Nếu còn bị độc, ngừng điều trị cho đến khi trở về mức 0 - 1. Bắt đầu chu kỳ tiếp theo với capecitabin bằng 50% liều ban đầu và ngừng dùng docetaxel.	Ngừng hẳn trị liệu.	
Các biểu hiện bị độc như lần trước xuất hiện lần 4	Ngừng hẳn trị liệu.		

*Chú ý: Bao giờ cũng phải thực hiện các biện pháp phòng ngừa độc tính của thuốc nếu có thể. Mọi thay đổi về liều lượng phải căn cứ vào mức bị độc nặng nhất trước đây.

Bảng 4. Điều chỉnh liều do độc tính của capecitabin trong đơn trị liệu.

Mức độ độc	Số lần bị độc	Trong quá trình dùng thuốc	Liều cho chu kỳ tiếp (% của liều ban đầu)
Mức 1	Không có biểu hiện	Duy trì liều	Duy trì liều
Mức 2	Lần 1 Lần 2 Lần 3 Lần 4	Ngừng thuốc cho đến khi về mức 0 - 1. Ngừng thuốc cho đến khi về mức 0 - 1. Ngừng thuốc cho đến khi về mức 0 - 1. Ngừng hẳn dùng thuốc.	100% 75% 50%
Mức 3	Lần 1 Lần 2 Lần 3	Ngừng thuốc cho đến khi về mức 0 - 1. Ngừng thuốc cho đến khi về mức 0 - 1. Ngừng hẳn dùng thuốc.	75% 50%
Mức 4	Lần 1	Ngừng hẳn dùng thuốc hoặc nếu bắt buộc phải tiếp tục trị liệu vì lợi ích cho người bệnh thì đợi cho đến khi về mức 0 - 1	50%

*Chú ý: Mọi thay đổi về liều lượng phải căn cứ vào mức bị độc nặng nhất đã bị trước đây.

CAPREOMYCIN

Tên chung quốc tế: Capreomycin.

Mã ATC: J04AB30.

Loại thuốc: Kháng sinh; thuốc chống lao.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột pha tiêm capreomycin sulfat tương đương với 1 g capreomycin base.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Capreomycin là một kháng sinh polypeptid, chiết xuất từ *Streptomyces capreolus*, có tác dụng kìm khuẩn. *In vitro* và *in vivo*, thuốc có tác dụng đối với *Mycobacterium tuberculosis*, *M.bovis*, *M. kansasii* và *M. avium*. Ở nồng độ cao, thuốc còn có tác dụng đối với một số vi khuẩn Gram dương và Gram âm. Cơ chế tác dụng của capreomycin cho đến nay chưa được biết rõ ràng. Mặc dù có cấu trúc khác với aminoglycosid nhưng cơ chế tác dụng của capreomycin đối với vi khuẩn hiện nay được biết là tương tự như các aminoglycosid. Thuốc ức chế sự chuyên đoạn peptidyl-tRNA và khởi động quá trình tổng hợp protein của vi khuẩn.

Độ nhạy cảm của vi khuẩn đối với capreomycin *in vitro* còn phụ thuộc vào môi trường và kỹ thuật nuôi cấy. Trong môi trường 7H10 hoặc Dubos, nồng độ ức chế tối thiểu của capreomycin đối với các chủng nhạy cảm từ 1 - 25 microgam/ml, nhưng trong môi trường Loevenstein-Jensen nồng độ ức chế tối thiểu đối với chủng nhạy cảm 25 - 50 microgam/ml.

Kháng thuốc tự nhiên và kháng thuốc mắc phải đối với capreomycin đã được chứng minh *in vitro* và *in vivo* với các chủng *M. tuberculosis*. *In vitro*, kháng thuốc phát triển chậm và từng bước. Trên lâm sàng, các chủng *M. tuberculosis*, ban đầu nhạy cảm, sẽ nhanh chóng trở thành kháng thuốc, nếu capreomycin được dùng đơn độc trong điều trị. Khi capreomycin được dùng phối hợp với các thuốc chống lao khác thì có thể ngăn ngừa hoặc làm chậm kháng thuốc. Sự kháng thuốc phát triển thường do điều trị không thích hợp hoặc không đầy đủ (liều quá thấp, thời gian điều trị quá ngắn, thuốc phối hợp quá ít, hoặc có thời gian không dùng thuốc). Cũng xảy ra kháng thuốc tự nhiên do nhiễm từ người bệnh này sang người bệnh khác và thường là giữa những người bệnh trong bệnh viện.

Hay gặp kháng chéo giữa capreomycin với viomycin. Có sự kháng chéo một phần giữa capreomycin và kanamycin hoặc neomycin. Không có bằng chứng về kháng chéo giữa capreomycin và các thuốc chống lao khác hiện có.

Capreomycin là một trong những thuốc chống lao hàng hai thuộc nhóm 2 (thuốc chống lao dạng tiêm), được dùng để điều trị bệnh lao kháng thuốc và bao giờ cũng dùng cùng với những thuốc chống lao khác. Chỉ dùng capreomycin khi điều trị bằng những thuốc chống lao hàng đầu không có hiệu quả hoặc bị chống chỉ định.

Dược động học

Capreomycin hấp thu kém qua đường tiêu hóa, do đó phải tiêm bắp. Nồng độ đỉnh huyết thanh đạt 20 - 47 microgam/ml ở thời điểm từ 1 đến 2 giờ sau khi tiêm bắp liều 1 g ở người lớn khoẻ mạnh, trung bình sau 1 giờ là 28 microgam/ml, sau 2 giờ là 32 microgam/ml. AUC của capreomycin khi tiêm bắp và truyền tĩnh mạch trong 1 giờ tương tự nhau, nhưng nồng độ đỉnh huyết thanh khi truyền tĩnh mạch cao hơn so với tiêm bắp 30%.

Thể tích phân bố: $0,40 \pm 0,09$ lít/kg. Capreomycin chỉ thẩm vào dịch não tủy khi màng não bị viêm. Cho đến nay, chưa có thông tin về sự phân bố của capreomycin trong mô và các dịch cơ thể, cũng như thuốc có qua được nhau thai hoặc sữa mẹ hay không. Nửa đời thải trừ của capreomycin ở người có chức năng thận bình thường từ 4 đến 6 giờ. Ở bệnh nhân có rối loạn chức năng thận, thường từ 4 đến 6 giờ. Ở bệnh nhân có rối loạn chức năng thận,

nồng độ thuốc trong huyết tương cao hơn và nửa đời thải trừ kéo dài hơn.

Capreomycin được bài tiết trong nước tiểu chủ yếu dưới dạng không đổi. Sau khi tiêm bắp 1g capreomycin ở người lớn có chức năng thận bình thường, trong vòng 12 giờ 50% đến 60% liều capreomycin được bài tiết qua nước tiểu do lọc qua cầu thận. Độ thanh thải: $0,61 \pm 0,09$ ml/phút/kg. Một lượng nhỏ thuốc có thể được bài tiết qua mật.

Chỉ định

Điều trị bệnh lao kháng thuốc có chủng *M. tuberculosis* được biết hoặc dự đoán có nhạy cảm với thuốc, đặc biệt trong trường hợp da kháng thuốc (kháng đồng thời với ít nhất rifampicin và isoniazid) hoặc không dung nạp với các thuốc chống lao hàng đầu. Phải phối hợp với 2 - 4 thuốc điều trị lao khác được biết hoặc dự đoán có tác dụng với chủng *M. tuberculosis* kháng thuốc. Khi có kết quả kháng sinh đồ, điều chỉnh lại phác đồ cho phù hợp.

Chống chỉ định

Quá mẫn với capreomycin hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Phải đánh giá chức năng thận, thính giác và tiền đình trước khi điều trị và định kỳ trong điều trị. Ở người suy thận và suy giảm thính giác, phải cân nhắc nguy cơ tăng suy thận và tổn thương dây thần kinh sọ VIII (dây thần kinh thính giác) so với lợi ích có thể đạt được khi dùng capreomycin. Nếu nồng độ nitrogen của urê huyết tăng trên 30 mg/deciliter hoặc nếu có biểu hiện về giảm chức năng thận, phải xem xét cẩn thận người bệnh và giảm liều capreomycin hoặc ngừng thuốc.

Vì có thể xảy ra giảm kali huyết trong khi điều trị với capreomycin, cần theo dõi thường xuyên nồng độ kali huyết thanh. Cũng cần theo dõi chức năng gan (AST, ALT) mỗi tháng một lần trong khi điều trị với thuốc. Capreomycin gây phong bế thần kinh cơ một phần khi dùng liều cao; do vậy việc sử dụng capreomycin có thể làm tăng thêm nhược cơ. Sau khi truyền nhanh tĩnh mạch có thể gây liệt hô hấp.

Phải dùng thận trọng capreomycin ở người có tiền sử dị ứng, đặc biệt là dị ứng với thuốc.

Thời kỳ mang thai

Chưa rõ capreomycin có qua nhau thai hay không. Trên chuột thực nghiệm với liều cao gấp 3,5 lần so với trên người, capreomycin có thể gây quái thai, do đó chỉ sử dụng capreomycin cho phụ nữ mang thai khi thật cần thiết và cân nhắc lợi ích đối với người mẹ trội hơn nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi. Nên tránh dùng capreomycin trong thời kỳ mang thai vì có nguy cơ gây độc với thận và thính giác của thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Không biết rõ capreomycin có phân bố trong sữa người hay không. Nhà sản xuất khuyến cáo chỉ định rất thận trọng với người mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng độc hại với thận và với tai là những ADR nghiêm trọng nhất của capreomycin. Những tác dụng này có khả năng xảy ra nhiều nhất ở người suy thận, người cao tuổi, và người đang dùng những thuốc khác độc hại với thận hoặc độc hại với tai.

Thận: Độc hại với thận (tăng urê huyết) chiếm khoảng 10 - 36% số bệnh nhân điều trị bằng capreomycin. Độc tính với thận thường hồi phục sau khi ngừng thuốc, hiếm khi xảy ra tử vong. Những bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân rối loạn chức năng thận, hoặc mất nước, hoặc dùng đồng thời với thuốc khác độc với thận sẽ tăng nguy cơ hoại tử ống thận cấp khi điều trị bằng capreomycin.

Tai: Độc hại với tai (11% mất thính giác hạ lâm sàng, 3% điếc, ủ tai), có thể hồi phục hoặc không hồi phục sau khi ngừng thuốc. Khi ngừng thuốc có thể cải thiện sức nghe, nhưng có một số trường hợp điếc vĩnh viễn không hồi phục. Có thể ủ tai, chóng mặt.

Gan: Giảm chức năng gan thể hiện bằng giảm bài tiết BSP, không tăng AST, ALT; đặc biệt hay xảy ra với những bệnh nhân dùng phối hợp với các thuốc chống lao có tác dụng độc với gan. Cơ chế chưa được biết rõ ràng, cần kiểm tra định kỳ chức năng gan trong quá trình điều trị.

Huyết học: Tăng bạch cầu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và 1 - 10% bệnh nhân tăng bạch cầu ura eosin mức độ nhẹ có liên quan đến liều.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh trung ương: Chóng mặt.

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm kali huyết, calci huyết, magnesi huyết.

Tại chỗ: Đau, cứng và chảy máu ở nơi tiêm.

Khác: Quá mẫn (ban đỏ sần, mày đay, sốt).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tác dụng độc hại nhẹ về thận thường phục hồi sau khi ngừng capreomycin. Những trường hợp tăng bạch cầu ura eosin vượt quá 5% nên giảm liều capreomycin xuống còn 2 - 3 g/tuần.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Phối hợp với các thuốc chống lao khác trong các phác đồ điều trị cho bệnh nhân lao kháng thuốc nói chung hoặc lao đa kháng thuốc. Có thể dùng capreomycin tiêm bắp hoặc truyền tĩnh mạch. Tiêm bắp: Hòa tan lọ 1 g capreomycin sulfat trong 2 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9%, đê khoảng 2 - 3 phút trước khi tiêm để thuốc tan hoàn toàn; dùng capreomycin sulfat đã pha tiêm bắp sâu vào một khối cơ to, vì mũi tiêm nông có thể gây đau nhiều hơn và gây áp xe vô khuẩn. Truyền tĩnh mạch: Hòa tan capreomycin trong 100 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9% và truyền tĩnh mạch chậm trong 60 phút.

Sau khi pha có thể bảo quản thuốc ở 2 - 8 °C tối đa 24 giờ.

Liều lượng:

Liều thường dùng cho người lớn và thiếu niên.

Để điều trị bệnh lao, phối hợp với những thuốc chống lao khác, dùng liều capreomycin hàng ngày 15 đến 20 mg/kg, hoặc đến 1 g (capreomycin base), 1 lần trong ngày, trong 60 đến 120 ngày; sau đó dùng liều 1 g, tiêm 2 hoặc 3 lần 1 tuần.

Ghi chú: Người lớn suy giảm chức năng thận cần giảm liều như sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều hàng ngày (capreomycin base)	Liều cách nhát
> 110	Liều thường dùng	
110	13,9 mg/kg	
100	12,7 mg/kg	14 mg/kg /48 giờ
80	10,4 mg/kg	
60	8,2 mg/kg	
50	7,0 mg/kg	
40	5,9 mg/kg	11,7 mg/kg/48 giờ
30	4,7 mg/kg	9,5 mg/kg/48 giờ hoặc 14,4 mg/kg/72 giờ
20	3,6 mg/kg	7,2 mg/kg/48 giờ hoặc 10,7 mg/kg/72 giờ
10	2,4 mg/kg	4,9 mg/kg/48 giờ hoặc 7,3 mg/kg/72 giờ
0	1,3 mg/kg	2,6 mg/kg/48 giờ hoặc 3,9 mg/kg/72 giờ

Ở bệnh nhân suy thận, nồng độ trung bình ổn định của capreomycin trong huyết tương ở mức 10 microgam/ml là phù hợp.

Liều dùng đối với người cao tuổi: Ở người cao tuổi tăng nguy cơ rối loạn chức năng thận và giảm thính lực, do đó nên sử dụng liều ở giới hạn thấp của phạm vi liều. Người > 59 tuổi: 10 mg/kg (tối đa 750 mg/ngày) liều hàng ngày giai đoạn tấn công và 2 - 3 lần/tuần giai đoạn duy trì.

Liều dùng đối với trẻ em: Có thể dùng capreomycin điều trị cho trẻ em bị bệnh lao kháng thuốc với liều hàng ngày 15 - 30 mg/kg, tối đa 1 g/ngày.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp hoặc dùng kế tiếp với aminoglycosid, colistin, polymycin B và vancomycin vì có thể làm tăng tác dụng độc hại với thính giác và thận

Tăng tác dụng/độc tính: Nếu dùng capreomycin cùng với aminoglycosid, colistimethat, các thuốc phong bế thần kinh cơ, polymyxin B làm tăng độc hại với thận, thính giác và tăng tác dụng phong bế thần kinh cơ.

Giảm tác dụng: Chưa có thông tin

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản bột capreomycin sulfat vô khuẩn ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Sau khi pha với dung dịch natri clorid 0,9% dung dịch capreomycin sulfat ổn định trong 24 giờ nếu bảo quản trong tủ lạnh ở 2 - 8 °C. Dung dịch capreomycin sulfat có thể bị chuyển từ không màu sang màu rom nhạt và sẫm lại; tuy vậy, điều này không ảnh hưởng đến hiệu lực của thuốc.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Nói chung, quá liều có thể biểu hiện dưới dạng các ADR, nhưng trầm trọng hơn, chủ yếu là tác dụng độc hại với thận và thính giác. Giảm kali huyết, giảm calci huyết, giảm magnesi huyết và rối loạn điện giải, giống như hội chứng Bartter đã xảy ra khi quá liều capreomycin. Vì capreomycin kém được hấp thu qua đường tiêu hóa, không có khả năng bị ngộ độc cấp sau khi uống liều lớn thuốc.

Xử trí: Điều trị quá liều capreomycin bao gồm điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ: Bảo vệ đường dẫn khí, thông khí hỗ trợ và truyền dịch, theo dõi tì mỉ các dấu hiệu sống, các khí trong máu, các chất điện giải trong huyết thanh và duy trì ở mức có thể chấp nhận. Ngoài ra, cần theo dõi chặt chẽ cân bằng nước, điện giải và độ thanh thai creatinin. Người bệnh có chức năng thận bình thường cần được cung cấp nước để duy trì lượng nước tiểu 3 - 5 ml/kg/giờ. Thảm phân máu có thể làm tăng thải trừ capreomycin khỏi cơ thể, đặc biệt ở người có chức năng thận suy giảm.

Nếu trong trường hợp uống capreomycin, đầu tiên phải áp dụng các biện pháp để loại trừ thuốc chưa được hấp thu khỏi đường tiêu hóa. Trong nhiều trường hợp, than hoạt có hiệu quả hơn việc gây nôn và rửa dạ dày nên được dùng thay thế hoặc dùng cùng với việc làm sạch dạ dày. Chú ý bảo vệ đường dẫn khí của người bệnh khi làm sạch dạ dày hoặc dùng than hoạt.

Bác sĩ điều trị quá liều capreomycin cấp tính cần liên hệ với một trung tâm quản lý độc chất để có thông tin cập nhật nhất về quá liều của thuốc và cũng cần xem xét khả năng quá liều nhiều thuốc, tương tác giữa các thuốc và được động học không bình thường của thuốc ở người bệnh.

Thông tin qui chế

Capreomycin 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

Eprixime; Lycocin.

CAPSAICIN

Tên chung quốc tế: Capsaicin.

Mã ATC: N01BX04, M02AB01.

Loại thuốc: Thuốc giảm đau, dùng ngoài.

Dạng thuốc và hàm lượng

Kem capsaicin: 0,025% (45 g, 60 g); 0,075% (45 g, 60 g).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Capsaicin là hoạt chất chiết từ quả chín khô của một số loài ớt (*Capsicum spp.*), thuộc họ Cà (*Solanaceae*). Capsaicin được dùng làm thuốc giảm đau tại chỗ.

Khi bôi, capsaicin gây đau rát như bong do hoạt hóa các thụ thể vanilloid đặc hiệu như TRPV1 (transient receptor potential channel, vanilloid subfamily member 1). TRPV1 là một kênh cation không chọn lọc có chủ yếu ở các nơron cảm thụ đau và ở các mô khác như tế bào sừng của biểu bì, biểu mô bàng quang, cơ trơn và gan. Khi tiếp xúc kéo dài với capsaicin, hoạt tính của TRPV1 (thụ thể vanilloid) giảm, một hiện tượng được gọi là mất tính nhạy cảm. Capsaicin kích thích giải phóng chất P là chất trung gian hóa học chính của xung động đau từ nơron cảm giác ngoại biên đến hệ thần kinh trung ương. Sau khi bôi lặp lại nhiều lần, capsaicin làm cạn kiệt chất P của nơron và ngăn ngừa tái tích lũy chất này.

Tác dụng giảm đau của capsaicin là do thuốc làm cạn kiệt chất P của các sợi thần kinh cảm giác typ C tại chỗ và mất tính nhạy cảm của các thụ thể vanilloid. Tác dụng của capsaicin không do giãn mạch ở da nên không được coi là một thuốc kích ứng giảm đau truyền thống, nhưng đã được xếp vào loại thuốc gây sung huyết da. Tác dụng giảm đau của capsaicin không xuất hiện ngay mà tùy thuộc vào loại đau, sẽ có tác dụng sau khi bắt đầu dùng thuốc khoảng 1 đến 2 tuần với viêm khớp, 2 đến 4 tuần với đau dây thần kinh, 4 đến 6 tuần với đau dây thần kinh ở đầu và cổ. Tác dụng giảm đau được duy trì khi nào capsaicin còn được dùng đều đặn. Nếu ngừng capsaicin mà đau lại, có thể tiếp tục bôi lại. Dùng capsaicin trong cả 2 trường hợp đau thần kinh và đau cơ xương mãn tính đều có kết quả giảm đau trung bình, tuy nhiên đối với những người bệnh không đáp ứng hoặc không dung nạp với các điều trị khác, điều trị capsaicin có thể có ích. Capsaicin là liệu pháp tốt đối với những triệu chứng đau sợi cơ tiên phát.

Chỉ định

Giảm đau tại chỗ do viêm dây thần kinh sau nhiễm *Herpes zoster* (bệnh Zona) (dùng khi tổn thương đã lành), viêm dây thần kinh ở người bệnh đái tháo đường, do thoái hóa xương khớp, viêm khớp dạng thấp, viêm khớp mãn tính.

Các trường hợp đau có nguồn gốc thần kinh khác như hội chứng đau sau phẫu thuật, phẫu thuật cắt bỏ vú, hội chứng loạn dưỡng phản xạ giao cảm (hỏa thông), đau dây thần kinh mãn tính mà không đáp ứng với các liệu pháp điều trị khác.

Thuốc còn được dùng điều trị chứng ngứa do tiếp xúc nguồn nước hoặc do thâm tách máu, ngứa trong bệnh vẩy nến.

Chống chỉ định

Có tiền sử mẫn cảm với capsaicin hoặc ớt.

Trẻ em dưới 2 tuổi.

Thận trọng

Cảm giác nóng, rát, nhức nhối có thể xuất hiện tại chỗ bôi thuốc. Các triệu chứng đó thường hết sau vài ngày dùng thuốc, nhưng cũng có thể kéo dài nếu số lần bôi thuốc ít hơn khuyến cáo.

Tránh để thuốc tiếp xúc với mắt, vết thương và các vùng da nhạy cảm khác. Nếu thuốc bị dính vào mắt cần rửa sạch bằng nước. Nếu thuốc tiếp xúc với các vùng da nhạy cảm của cơ thể, rửa sạch bằng

nước ấm và xà phòng (không dùng nước nóng). Tránh tắm bằng nước nóng ngay trước và sau khi bôi thuốc vì cảm giác nóng rát có thể tăng lên. Tránh để vùng da bôi thuốc tiếp xúc trực tiếp với ánh sáng mặt trời và đèn chiếu nóng.

Không bôi thuốc lên chỗ da bị trót lọt hay bị viêm tây. Khi dùng điều trị đau dây thần kinh do *Herpes zoster*, chỉ bôi thuốc sau khi các tổn thương da đã lành.

Ho, chảy mũi và các biểu hiện kích ứng đường hô hấp có thể xảy ra nếu người bệnh hít phải cặn khô của chế phẩm capsaicin dùng ngoài, nên rửa sạch tay bằng nước sau khi bôi thuốc, nếu noi điều trị là tay thì nên rửa sau khi bôi thuốc 30 phút.

Hiệu quả và độ an toàn của thuốc khi dùng cho trẻ em chưa được xác lập. Ở một số nước, thuốc này không được phép dùng cho trẻ em, nhưng ở một số nước khác có thể được phép dùng cho trẻ em trên 2 tuổi.

Hiện chưa có các nghiên cứu thích hợp về tác dụng của thuốc ở người cao tuổi, tuy nhiên chưa phát hiện tác dụng bất lợi nào của thuốc liên quan đến tuổi người bệnh.

Thời kỳ mang thai

Hiện chưa ghi nhận tác dụng có hại nào của thuốc khi dùng cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không rõ capsaicin bôi ngoài da có vào sữa mẹ hay không. Hiện chưa ghi nhận tác dụng có hại cho phụ nữ cho con bú và cá cho trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thuốc không gây ADR toàn thân.

Thường gặp, ADR >1/100

Tại chỗ: Cảm giác ngứa, nóng, rát, nhức nhối tại chỗ bôi thuốc.

Da: Ban đỏ.

Hô hấp: Ho.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cảm giác nóng rát thường thấy ở chỗ bôi thuốc, nhưng thường hết sau một vài ngày. Tuy vậy giảm số lần dùng thuốc xuống ít hơn 3 - 4 lần/ngày không làm giảm bớt mà sẽ lại kéo dài thời gian bị các cảm giác nóng rát, đồng thời còn hạn chế tác dụng giảm đau của thuốc. Dùng thuốc càng kéo dài, tần suất và mức độ xuất hiện các cảm giác này càng ít hơn.

Trong 1 - 2 tuần đầu dùng thuốc, có thể bôi kem/mỡ lidocain trước khi bôi capsaicin để làm giảm các cảm giác khó chịu do thuốc gây ra.

Liều lượng và cách dùng

Trẻ em trên 2 tuổi và người lớn:

Bôi một lớp thuốc mỏng vào nơi cần tác dụng, 3 - 4 lần/ngày. Liều này được khuyến cáo dùng kéo dài để duy trì tác dụng giảm đau. Nếu sau khi ngừng thuốc, đau xuất hiện lại, cần tiếp tục dùng thuốc. Với người bệnh bị đau thần kinh do đái tháo đường, dùng thuốc trong 8 tuần, sau đó phải đánh giá lại tình trạng bệnh.

Tránh không bôi thuốc thành lớp dày trên da. Khi bôi, xoa xát kỹ để thuốc ngấm hết vào da. Rửa sạch tay sau khi bôi thuốc. Tuy nhiên cần bôi thuốc ở tay để điều trị viêm khớp, rửa sạch tay sau khi bôi 30 phút. Nếu cần băng kín vùng bôi thuốc, không được băng chặt.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc bảo quản ở nhiệt độ phòng, từ 15 - 30 °C. Không để đông lạnh.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Gel Capsaic.

CAPTOPRIL

Tên chung quốc tế: Captopril.

Mã ATC: C09AA01.

Loại thuốc: Thuốc ức chế men chuyển.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg.

Hỗn dịch uống.

Dược lý và cơ chế tác dụng:

Captopril là một chất ức chế men chuyển dạng angiotensin, dùng điều trị tăng huyết áp và suy tim. Tác dụng hạ huyết áp của thuốc liên quan đến ức chế hệ renin-angiotensin-aldosteron. Angiotensin I là một decapeptid không có hoạt tính. Nhờ sự xúc tác của men chuyển dạng (ACE), angiotensin I chuyển thành angiotensin II có tác dụng co mạch rất mạnh. Angiotensin II kích thích vỏ thượng thận tiết aldosteron, có tác dụng giữ natri và nước.

Tác dụng tới hệ thống renin-angiotensin-aldosteron:

Captopril ngăn angiotensin I chuyển thành angiotensin II bằng cách ức chế cạnh tranh ACE. Ức chế ACE làm giảm nồng độ angiotensin II và làm tăng hoạt tính renin trong huyết tương. Giảm angiotensin II làm giảm co mạch, giảm tiết aldosteron nên tăng thải natri và nước đồng thời giữ lại một lượng nhỏ kali. Tuy nhiên, ở một số người bệnh nồng độ aldosteron trong huyết tương không giảm trong khi điều trị thuốc ức chế ACE với liều thông thường và có thể trở lại mức trước khi điều trị, khi điều trị lâu dài. Hoạt tính renin tăng trong huyết tương có thể do thận không bị ức chế giải phóng renin ngược và/hoặc do kích thích cơ chế phản xạ thông qua thụ thể áp lực (do huyết áp giảm). Captopril có tác dụng làm giảm huyết áp ở người bệnh có nồng độ renin cao hoặc bình thường hoặc thấp. Captopril còn có tác dụng làm giảm huyết áp tại chỗ trên thành mạch. Tác dụng làm giảm huyết áp của captopril kéo dài hơn, ức chế ACE ở trong máu nhưng chưa biết ACE có bị ức chế kéo dài hơn ở nội mô mạch so với trong máu không.

Tác dụng đến catecholamin:

Captopril không ảnh hưởng đến nồng độ norepinephrin tuần hoàn trong huyết tương và cũng không ức chế tăng nồng độ norepinephrin trong huyết tương do phản xạ tự thứ. Tuy vậy, do ức chế hình thành angiotensin II, captopril có thể tác động đến giải phóng và tái hấp thu norepinephrin ở các dây thần kinh noradrenergic và/hoặc có thể làm giảm tính nhạy cảm của mạch máu đối với các thuốc làm tăng huyết áp.

Do ACE có thể giáng hóa bradykinin là một chất làm giãn mạch, nên ức chế ACE do captopril có thể làm bradykinin tích lũy trong huyết tương hoặc trong mô và làm giãn mạch.

Tác dụng đến tim mạch:

Ở người tăng huyết áp, captopril làm giảm huyết áp bằng cách làm giảm sức cản động mạch ngoại vi, không tăng hoặc có tăng tàn số tim, thể tích tâm thu, hiệu suất tim. Các tác dụng này không phụ thuộc vào huyết áp hoặc hiệu suất tim trước khi điều trị. Thuốc làm giãn động mạch và có thể cả tĩnh mạch. Huyết áp tâm thu và tâm trương thường giảm khoảng 15 - 25% (ở thể đứng cũng như nằm). Hạ huyết áp thể đứng và tim đập nhanh ít xảy ra nhưng phổ biến hơn ở người thiếu muối hoặc giảm khối lượng tuần hoàn. Sau khi uống một liều duy nhất, tác dụng hạ huyết áp xuất hiện ngay sau 15 phút, đạt tối đa 1 - 1,5 giờ sau khi uống. Thời gian tác dụng phụ thuốc vào liều dùng: 6 - 12 giờ. Ở những người đáp ứng với thuốc, huyết áp trở lại bình thường khoảng 15 ngày tới 1 tháng điều trị và duy trì. Ngừng điều trị không làm huyết áp tăng trở lại đột ngột. Thuốc làm tăng tính co giãn của động mạch, tăng lưu lượng máu qua thận mà không làm giảm nhiều lưu lượng lọc cầu thận và làm

giảm phì đại thất trái.

Ở người suy tim sung huyết, captopril làm giảm nhiều sức cản hẽ mạch ngoại biên và huyết áp (hậu gánh) áp lực động mạch phổi bít (tiền gánh) và sức cản động mạch phổi, làm tăng hiệu suất tim và làm tăng thời gian dung nạp gắng sức. Các tác dụng về huyết động và lâm sàng xuất hiện sau liều đầu tiên và kéo dài trong suốt thời gian điều trị.

Tác dụng đối với thận:

Lưu lượng máu qua thận có thể tăng nhung nhưng tốc độ lọc cầu thận thường không thay đổi trong khi điều trị. Đôi khi nito urê máu và nồng độ creatinin trong huyết tương tăng, thường thấy ở người bệnh có tổn thương thận từ trước, hoặc đang điều trị phối hợp với một thuốc lợi tiểu hoặc bị suy tim sung huyết. Hệ số thanh thải creatinin thay đổi khi áp lực tưới máu thận < 70 mmHg, nhưng không thay đổi nhiều nếu áp lực tưới máu thận > 70 mmHg.

Dược động học

Hấp thu: Ở người khỏe mạnh hoặc tăng huyết áp, khi uống một liều captopril lúc đói, khoảng 60 - 75% liều được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Thức ăn làm hấp thu chậm tới 25 - 40% nhưng không ảnh hưởng tới tác dụng. Sau khi uống 1 liều đơn 100 mg captopril lúc đói, nồng độ đỉnh trung bình trong máu là 800 nanogam/ml, đạt được trong vòng 1 giờ.

Phân bố: Nghiên cứu trên động vật cho thấy captopril phân bố vào hầu hết các mô cơ thể, trên hệ thần kinh trung ương. Captopril qua nhau thai và vào sữa mẹ với nồng độ khoảng 1% nồng độ thuốc trong máu mẹ. Khoảng 25 - 30% captopril gắn vào protein huyết tương, chủ yếu là albumin.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ captopril không chuyển hóa dưới 2 giờ ở người bệnh có chức năng thận bình thường. Nửa đời thải trừ của captopril cùng chất chuyển hóa tương quan với thanh thải creatinin và tăng tới khoảng 20 - 40 giờ ở người bệnh có thanh thải creatinin dưới 20 ml/phút và tới 6,5 ngày ở người bệnh vô niệu.

Khoảng một nửa liều thuốc hấp thu được chuyển hóa nhanh, chủ yếu thành captopril-cystein disulfid và dimercaptopril disulfid. Thuốc có thể chuyển hóa mạnh hơn ở người có chức năng thận bị tổn thương so với người có chức năng thận bình thường.

Captopril và chất chuyển hóa bài tiết vào nước tiểu. Thận bài tiết captopril không chuyển hóa chủ yếu qua ống thận. Ở người có chức năng thận bình thường, trên 95% liều hấp thu được bài tiết vào nước tiểu trong 24 giờ; khoảng 40 - 50% thuốc bài tiết vào nước tiểu là captopril không chuyển hóa và số còn lại chủ yếu là captopril-cystein disulfid và dimercaptopril disulfid. Ở người khỏe mạnh, khoảng 20% liều đơn captopril đã tìm thấy trong phân trong 5 ngày, là thuốc không chuyển hóa.

Captopril có thể loại bỏ bằng thẩm phân máu.

Chỉ định

Tăng huyết áp.

Suy tim sung huyết.

Nhồi máu cơ tim trong 24 giờ đầu (ở người bệnh đã có huyết động ổn định).

Rối loạn chức năng thất trái sau nhồi máu cơ tim cấp.

Bệnh thận do đáy tháo đường.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc hoặc các chất ức chế ACE.

Tiền sử phù mạch.

Sau nhồi máu cơ tim (nếu huyết động không ổn định).

Hẹp động mạch thận 2 bên hoặc hẹp động mạch thận ở thận đơn độc.

Hẹp động mạch chủ hoặc hẹp van 2 lá.

Bệnh cơ tim tắc nghẽn nặng.

Thận trọng

Thuốc có thể gây giảm bạch cầu trung tính, đặc biệt trên người bệnh thận, trong 3 - 12 tuần điều trị đầu tiên. Nguy cơ giảm bạch cầu phụ thuộc vào mức độ suy thận và các bệnh collagen mạch máu kèm theo (lupus ban đỏ hệ thống...). Cần kiểm tra định kỳ bạch cầu trong thời gian điều trị.

Có thể gây protein niệu ở bệnh nhân dùng captopril, phần lớn ở người có bệnh thận từ trước hoặc đã dùng captopril với liều tương đối cao (>150 mg/ngày) hoặc có cả 2 yếu tố trên. Trong nhiều trường hợp, protein niệu giảm dần và hết trong 6 tháng, dù có dùng thuốc hay không. Có thể gây hội chứng thận hư, vì vậy nên kiểm tra chức năng thận (creatinin huyết và BUN) trước và 1 tuần sau khi điều trị captopril cho người bị suy tim sung huyết.

Captopril có thể gây tăng nhẹ kali huyết, vì vậy tránh kết hợp với các thuốc lợi tiểu giữ kali (spironolacton, triamteren...). Cần thận trọng khi dùng các muối có chứa kali và nên kiểm tra cân bằng điện giải định kỳ.

Ở người bệnh tăng hoạt độ renin mạnh, thiếu muối hoặc giảm khói lượng tuân hoàn có thể xảy ra hạ huyết áp nặng thế đứng sau liều dùng captopril đầu tiên, cần tiêm truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9%, không cần ngừng thuốc. Nếu liều ban đầu thấp (6,25 mg hoặc 12,5 mg), thời gian hạ huyết áp nặng sẽ giảm.

Nguy cơ tăng mạnh các phản ứng phản vệ khi sử dụng đồng thời các chất ức chế ACE và màng thẩm tách có tính thẩm cao, lọc máu. Captopril cũng gây phản ứng dương tính giả khi xét nghiệm aceton trong nước tiểu.

Thời kỳ mang thai

Sử dụng captopril hoặc các chất ức chế ACE khác trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ có thể gây thương tổn thai nhi hay trẻ sơ sinh (hạ huyết áp, giảm sán xương sọ, suy thận, tử vong). Ít nước ối, di dạng sọ mặt, giảm sán phổi, sinh non, thai già tháng, còn ống động mạch có thể xảy ra. Vì vậy, không được dùng captopril trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Captopril bài tiết vào sữa mẹ (khoảng 1%), gây nhiều tác dụng có hại cho trẻ bú sữa mẹ, vì vậy cần cẩn nhắc ngừng cho con bú hay ngừng thuốc, phải tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với mẹ

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR chủ yếu là ngoại ban và mất vị giác. Các tác dụng không mong muốn thường phụ thuộc vào liều dùng và liên quan đến những yếu tố biến chứng như suy thận, bệnh mô liên kết ở mạch máu.

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: Đau đầu, chóng mặt.

Da: Ngoại ban, ngứa.

Tiêu hóa: Mất vị giác.

Máu: Giảm bạch cầu trung tính.

Hô hấp: Ho.

Ít gặp, 1/100 >ADR >1/1 000

Tuần hoàn: Hạ huyết áp mạnh, tim đập nhanh, đau ngực.

Tiêu hóa: Thay đổi vị giác, buồn nôn, nôn, viêm dạ dày, đau bụng.

Tiết niệu: Protein niệu.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Toàn thân: Suy nhược, mày đay, đau cơ, sốt, sút cân.

Tuần hoàn: Ngừng tim, thiếu năng mạch não, loạn nhịp, hạ huyết áp thế đứng, ngất, viêm mạch.

Nội tiết: Vú to nam giới.

Da: Phù mạch, phồng môi, phồng lưỡi. Mẫn cảm ánh sáng, phát ban kiết pemphigus, hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, viêm da tróc vảy.

Tiêu hóa: Viêm tụy, viêm lưỡi, khó tiêu.

Gan: Vàng da, viêm gan đôi khi hoại tử, út mật.

Hô hấp: Co thắt phế quản, viêm phổi, tăng bạch cầu ura eosin, viêm mũi.

Thần kinh - tâm thần: Mất điều hòa, co giật, lo lắng, trầm cảm, buồn ngủ.

Tiết niệu: Hội chứng thận hư, giảm chức năng thận, tăng kali máu, hạ natri máu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tăng creatinin và urê huyết thanh có thể hồi phục khi ngừng thuốc, tuy nhiên cần thận trọng, đặc biệt ở người suy thận có hẹp động mạch thận một bên. Dùng đồng thời với các thuốc lợi tiểu cũng có thể làm tăng nhất thời creatinin và urê huyết thanh.

Ngoài ban có dát sần, ngứa, mày đay thường có thể xảy ra khi bắt đầu điều trị, song có thể mất đi khi tiếp tục điều trị với cùng liều lượng.

Thay đổi vị giác do dùng thuốc thường mất đi trong vòng 2 - 3 tháng điều trị.

Ở người bệnh có hệ thống renin tăng hoạt hóa có thể xảy ra hạ huyết áp nặng trong những giờ đầu sử dụng captopril, cần tiêm truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9%.

Thuốc có thể gây suy thận cấp, vì vậy khi kiểm tra chức năng thận thấy có nitơ huyết tiến triển phải ngừng sử dụng captopril.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Uống captopril trước ăn 1 giờ hoặc 2 giờ sau bữa ăn.

Tăng huyết áp: Liều thường dùng: 25 mg/lần, 2 - 3 lần/ngày. Liều ban đầu có thể thấp hơn (6,25 mg/lần, 2 lần/ngày đến 12,5 mg/lần, 3 lần/ngày) cũng có thể có hiệu quả, đặc biệt ở người đang dùng thuốc lợi tiểu. Nếu huyết áp không kiểm soát được sau 1 - 2 tuần, có thể tăng liều tối 50 mg/lần, ngày uống 2 hoặc 3 lần. Thường không cần thiết vượt quá 150 mg/ngày. Lúc đó, có thể cho thêm thuốc lợi tiểu thiazid liều thấp (thí dụ 15 mg hydrochlorothiazid mỗi ngày).

Con tăng huyết áp: (Huyết áp tăng nhanh, tăng huyết áp ác tính).

Ở người lớn: Mục đích đầu tiên là giảm huyết áp động mạch trung bình không quá 25% trong vài phút tới 1 giờ, tiếp theo giảm thêm nếu ổn định ở 160/100 tới 110 mmHg trong 2 - 6 giờ sau, tránh giảm huyết áp quá mức có thể gây thiếu máu cục bộ ở thận, não hoặc động mạch vành.

Liều: 25 mg/lần, 2 - 3 lần/ngày. Nếu cần, có thể tăng liều cách nhau 24 giờ hoặc sớm hơn, cho tới đạt được huyết áp tối ưu hoặc tối liều 450 mg/ngày. Có thể dùng thêm thuốc lợi tiểu furosemid.

Cấp cứu: 12,5 - 25 mg/lần, 1 hoặc 2 lần cách nhau 30 - 60 phút hoặc dài hơn.

Phải theo dõi sát huyết áp.

Thuốc có thể ngâm dưới lưỡi nhưng tác dụng không rõ.

Đối với suy thận:

Hệ số thanh thải creatinin (ml/phút/1,73m ²)	Liều tối đa 24 giờ (mg)	Liều bắt đầu (mg)
> 41	150	25 - 50
40 - 21	100	25
20 - 11	75	12,5
< 10	37,5	6,25

Khoảng cách chia liều cho người bệnh có hệ số thanh thải creatinin từ 10 - 50 ml/phút là 12 - 18 giờ, đối với hệ số thanh thải creatinin < 10 ml/phút thì khoảng cách này là 24 giờ.

Suy tim:

Captopril nên dùng phối hợp với thuốc lợi tiểu. Liều thường dùng là 6,25 - 25 mg/lần, 3 lần/ngày. Tuy các triệu chứng suy tim có

thể giảm trong vòng 48 giờ, nhưng sự cải thiện này có thể không rõ trong vài tuần hoặc tháng sau khi điều trị captopril, nhưng điều trị như vậy có thể làm giảm nguy cơ bệnh tiến triển. Do đó, liều thường được điều chỉnh tới liều đích đã được xác định trước (ít nhất 150 mg/ngày) hoặc liều cao hơn có thể dung nạp được, hơn là điều chỉnh theo đáp ứng và liều thường có thể duy trì lâu dài ở mức đó. Có thể tăng liều lên 50 mg/lần, 3 lần/ngày. Người bệnh giảm thể tích tuần hoàn hoặc nồng độ natri máu dưới 130 mmol/lít, người có huyết áp bình thường hoặc thấp cần dùng liều ban đầu thấp hơn: 6,25 - 12,5 mg/lần, 3 lần/ngày.

Người cao tuổi: Liều ban đầu là 6,25 mg/lần, 2 lần/ngày; nếu cần thiết có thể tăng lên đến 25 mg/lần, 2 lần/ngày sau 2 tuần điều trị.

Rối loạn chức năng thận trái sau nhồi máu cơ tim:

Nên dùng captopril sớm (3 ngày sau nhồi máu cơ tim ở bệnh nhân có rối loạn chức năng thận trái). Sau khi dùng liều ban đầu 6,25 mg, có thể tiếp tục điều trị với liều 12,5 mg/lần x 3 lần/ngày, sau đó tăng lên 25 mg/lần x 3 lần/ngày trong vài ngày tiếp theo và nâng lên liều 50 mg/lần x 3 lần/ngày trong những tuần tiếp theo nếu người bệnh dung nạp được thuốc.

Captopril có thể kết hợp với những liệu pháp sau nhồi máu cơ tim như thuốc tan huyết khối, aspirin, thuốc chẹn beta.

Bệnh thận do đái tháo đường: 25 mg/lần, 3 lần mỗi ngày, dùng lâu dài. Nếu chưa đạt được tác dụng mong muốn, có thể cho thêm các thuốc chống tăng huyết áp (thí dụ: thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn beta adrenergic, thuốc giãn mạch...).

Trẻ em:

Trẻ mới đẻ: 0,01 mg/kg/lần, dùng 8 - 12 giờ một lần.

Trẻ nhỏ: 0,15 - 0,3 mg/kg/lần, liều có thể tăng lên tối đa là 6 mg/kg/ngày, chia làm 1 - 4 lần.

Trẻ lớn: 0,3 - 0,5 mg/kg/lần, có thể tăng lên tối đa là 6 mg/kg/ngày, chia làm 2 - 4 lần.

Chú ý:

Người bệnh mắc bệnh tự miễn collagen hoặc suy thận với creatinin huyết thanh dưới 175 micromol/lít hoặc khi điều trị với thuốc ức chế miễn dịch, cần phải kiểm tra bạch cầu hai tuần một lần, trong ba tháng đầu tiên. Người bệnh cũng cần gấp thay thuốc nếu thấy đau họng, sốt hoặc có dấu hiệu nhiễm khuẩn.

Tương tác thuốc

Captopril có thể làm tăng tác dụng của allopurinol, amifostin, cyclosporin, các thuốc điều trị tăng huyết áp, lithi khi dùng đồng thời.

Dùng đồng thời captopril với furosemid, thuốc chẹn receptor angiotensin II, diazoxid, thuốc ức chế MAO, trimethoprim gây ra tác dụng hiệp đồng hạ huyết áp.

Thuốc chống viêm không steroid, thuốc kháng acid, aprotinin, yohimbin làm giảm tác dụng của captopril khi dùng đồng thời.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên captopril trong lọ kín, ở nhiệt độ 20 - 25 °C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Sốt, nhức đầu, hạ huyết áp.

Xử trí: Điều trị phù mạch ảnh hưởng đến lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản:

Những dùng captopril, tiêm adrenalin dưới da, tiêm tĩnh mạch diphenhydramin, tiêm tĩnh mạch hydrocortison.

Truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9% để duy trì huyết áp; có thể loại bỏ captopril bằng thẩm phân máu.

Thông tin quy chế

Captopril 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

Bidipril; Calatec; Caporil; Captagim; Captarsan 25; Captogen Tab.; Captohexal 25; Captolin "Kojar"; Captoril; C-Pril; DH-Captohasan 25; Dongsung Tab; Dotorin; Epotril; Gpril; Hearef tab; Hurmat; Hypotex Tab.; Imecapto; Korus Captopril; Mildocap; Novapril 25; Orprole Tab.; Pycaption; Seotina Tab; Sinnift; Siocap; SP Captopril; Suya Y.Y; Taguar; Tensiomin; Young Il Captopril; Yspapuzin.

CARBAMAZEPIN

Ten chung quốc tế: Carbamazepine.

Mã ATC: N03AF01.

Loại thuốc: Chống co giật.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 100 mg, 200 mg, 400 mg.

Viên nhai: 100 mg; 200 mg.

Viên nang giải phóng chậm: 100 mg; 200 mg; 300 mg.

Viên nén giải phóng chậm: 100 mg, 200 mg, 400 mg.

Hỗn dịch uống: 100 mg/5 ml.

Đạn trực tràng: 125 mg, 250 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tác dụng dược lý của carbamazepin tương tự như tác dụng của các chất chống co giật thuộc nhóm dẫn chất hydantoin. Tác dụng chống co giật của carbamazepin như phenytoin, chủ yếu liên quan đến việc hạn chế dẫn truyền qua synap bằng cách làm giảm điện thế màng tế bào. Carbamazepin làm giảm đau dây thần kinh tam thoá do làm giảm dẫn truyền qua synap trong nhân tam thoá. Thuốc cũng được chứng minh là có tác dụng an thần, kháng cholinergic, chống trầm cảm, giãn cơ, chống loạn nhịp tim, kháng bài niệu và ức chế dẫn truyền thần kinh - cơ. Carbamazepin chỉ có tác dụng giảm đau nhẹ.

Dược động học

Trong các nghiên cứu lâm sàng, dạng hỗn dịch, viên nén và viên nén giải phóng kéo dài hấp thu với lượng tương đương vào hệ tuần hoàn. Tuy nhiên, dạng hỗn dịch hấp thu nhanh hơn và dạng viên nén giải phóng kéo dài hấp thu chậm hơn chút ít so với dạng viên nén thông thường. Sinh khả dụng của dạng viên nén giải phóng kéo dài đạt khoảng 89% so với dạng hỗn dịch. Sau khi uống một thời gian dài dạng hỗn dịch, nồng độ đỉnh đạt được sau khoảng 1,5 giờ, so với 4 - 5 giờ sau khi dùng dạng viên nén thông thường và 3 - 12 giờ sau khi dùng dạng viên giải phóng kéo dài. Khi dùng chế độ liều một hoặc hai lần/ngày, dạng hỗn dịch cho nồng độ đỉnh cao hơn và nồng độ đáy thấp hơn so với dạng viên nén, nhưng các nồng độ này ở trạng thái ổn định là tương đương khi hỗn dịch được uống 3 lần/ngày và dạng viên nén được dùng 2 lần/ngày với cùng tổng liều dùng trong ngày. Sau khi uống dạng viên nén hoặc viên nang giải phóng kéo dài với chế độ liều 2 lần/ngày, nồng độ carbamazepin ở trạng thái ổn định là tương tự như khi dùng dạng viên nén thông thường (giải phóng nhanh) dùng 4 lần/ngày với tổng liều một ngày tương đương. Sinh khả dụng của các chế phẩm dùng đường uống carbamazepin thường trong khoảng từ 85 - 100%. Sinh khả dụng đường trực tràng của carbamazepin thấp hơn so với các dạng bào chế dùng đường uống khoảng 25%. Với liều lên đến 300 mg, khoảng 75% thuốc vào được tuần hoàn chung trong vòng 6 giờ. Do vậy, liều tối đa khuyến cáo cho đường trực tràng là 250 mg/lần, 4 lần/ngày, tương đương với 800 mg/ngày khi dùng theo đường uống.

Thức ăn không ảnh hưởng đáng kể đến tốc độ và mức độ hấp thu, bất kể dạng bào chế nào. Các dạng bào chế khác nhau của carbamazepin có thể có sinh khả dụng thay đổi; để tránh giảm hiệu quả hoặc nguy cơ tái xuất hiện con co giật hoặc có tác dụng phụ quá mức, cần thận trọng tránh thay đổi dạng bào chế. Nồng độ carbamazepin thay đổi nhiều và có thể nằm trong khoảng từ 0,5 - 25 microg/ml và không có mối tương quan rõ ràng với liều dùng. Nồng độ điều trị thông thường ở người lớn nằm trong khoảng từ 4 đến 12 microg/ml. Khi điều trị đồng thời với nhiều thuốc, nồng độ của carbamazepin và của các thuốc khác có thể tăng hoặc giảm trong quá trình điều trị và tác dụng của thuốc có thể thay đổi. Khoảng 70 - 80% carbamazepin trong máu gắn với protein huyết thanh. Nồng độ ở trong dịch não - tuy và trong nước bọt vào khoảng 20 - 30% trong khi nồng độ thuốc trong sữa vào khoảng 25 - 60% nồng độ thuốc trong huyết tương. Carbamazepin vượt qua hàng rào nhau thai. Giả thiết là hấp thu hoàn toàn carbamazepin, thể tích phân bố của thuốc nằm trong khoảng 0,8 đến 1,9 lít/kg. Do carbamazepin tự cảm ứng enzym chuyển hóa chính nó nên thời gian bán thải thay đổi rất lớn. Hiện tượng tự cảm ứng enzym thường hoàn thành sau khoảng 3 - 5 tuần với chế độ liều không đổi. Thời gian bán thải ban đầu từ 25 - 65 giờ, giảm xuống còn 12 - 17 giờ với chế độ liều nhắc lại. Carbamazepin được chuyển hóa tại gan. Cytochrom P₄₅₀ 3A4 là phân typ enzym chính chịu trách nhiệm chuyển hóa carbamazepin để tạo thành carbamazepin-10,11-epoxid, một chất chuyển hóa có hoạt tính chống co giật trên động vật và hoạt tính giảm đau mạnh trên bệnh nhân bị đau dây thần kinh tam thoá, đồng thời cũng có liên quan đến tác dụng không mong muốn trên thần kinh của thuốc. Epoxid chuyển hóa thành hợp chất bắt hoạt và đào thải vào nước tiểu. Sau khi uống ¹⁴C-carbamazepin, 72% hoạt tính phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu và 28% được tìm thấy trong phân. Trong nước tiểu, chỉ có 3% hoạt tính phóng xạ là của dạng không đổi, còn lại chủ yếu là của chất chuyển hóa liên hợp và chất chuyển hóa dạng hydroxyl hóa. Các thông số dược động học của carbamazepin tương tự nhau ở người lớn và trẻ em, tuy nhiên trên đối tượng trẻ em, có mối liên quan kém giữa nồng độ trong huyết tương và liều dùng. Carbamazepin được chuyển hóa thành carbamazepin-10,11-epoxid trên trẻ nhỏ nhanh hơn so với người lớn. Ở trẻ dưới 15 tuổi, có mối liên quan nghịch giữa tỷ lệ CBZ-E/CBZ và tuổi (0,44 ở trẻ dưới 1 tuổi và 0,18 ở trẻ từ 10 - 15 tuổi).

Chỉ định

Các dạng bào chế viên nén, viên nang và hỗn dịch được sử dụng trong tất cả các chỉ định dưới đây. Dạng đặt trực tràng chỉ được dùng trong chỉ định điều trị động kinh do chưa có dữ liệu lâm sàng trên các chỉ định khác.

Bệnh động kinh:

Động kinh cục bộ có triệu chứng phức hợp (động kinh tâm thần Vận động, động kinh thùy thái dương). Người bị động kinh loại này tỏ ra đáp ứng tốt với thuốc hơn các loại động kinh khác.

Động kinh con lớn (co cứng - co giật toàn bộ).

Các kiểu động kinh phức hợp gồm các loại trên hoặc các loại động kinh cục bộ hoặc toàn bộ khác.

Dau dây thần kinh tam thoá: Thuốc dùng để giảm đau trong bệnh đau dây thần kinh tam thoá và thuốc cũng có lợi ích trong đau dây thần kinh lưỡi - hẫu.

Carbamazepin không phải là thuốc giảm đau thông thường và không nên sử dụng để giảm đau trong các trường hợp không nghiêm trọng.

Bệnh hung - trầm cảm (rối loạn lưỡng cực): Thuốc dùng để dự phòng bệnh hung - trầm cảm ở các người bệnh không đáp ứng với lithium

Chi định khác: Carbamazepin cũng được sử dụng trong một số bệnh lý khác, tuy chưa được cơ quan quản lý Dược Hoa Kỳ và châu Âu chấp thuận như:

Dùng hỗ trợ với các thuốc an thần kinh để điều trị triệu chứng ở người bệnh tâm thần phân liệt kém đáp ứng với điều trị bằng an thần kinh đơn thuần;

Điều trị triệu chứng đau trong các hội chứng thần kinh ngoại vi bao gồm cả bệnh lý thần kinh do đái tháo đường, đau có nguồn gốc bệnh thần kinh như giang mai thần kinh và điều trị triệu chứng đau trong một số bệnh lý khác như xơ cứng rải rác, viêm đa dây thần kinh nguyên phát cấp tính (hội chứng Landry-Guillain-Barré), cảm giác đau do dị cảm sau chấn thương và trên bệnh nhân trẻ em, điều trị co thắt nửa mặt và loạn trương lực cơ.

Kiểm soát triệu chứng kích động và/hoặc mất kiểm soát ở các người bệnh có hoặc không có co giật kèm theo (ví dụ rối loạn hành vi, rối loạn nhân cách chống đối xã hội, rối loạn nhân cách ranh giới, sa sút trí tuệ).

Điều trị hội chứng cai rượu.

Chống chỉ định

Loạn chuyển hóa porphyrin cấp tính, quá mẫn với carbamazepin hoặc dị ứng với các thuốc có cấu trúc liên quan như các thuốc chống trầm cảm ba vòng, блок nhĩ - thất, người có tiền sử loạn tạo máu và suy tụy. Sử dụng đồng thời hoặc trong vòng 14 ngày với chất ức chế monoamin oxidase (IMAO), sử dụng đồng thời với nefazodon.

Thận trọng

Carbamazepin cần được sử dụng thận trọng trên các người bệnh mắc động kinh phức hợp bao gồm cả con vắng ý thức không điển hình do ở các bệnh nhân này, thuốc có thể làm tăng tần suất các cơn co giật toàn thân.

Carbamazepin có thể gây ra tác dụng phụ nguy hiểm bao gồm các rối loạn về tạo máu, về da, các rối loạn về tim mạch, gan, thận. Thuốc cũng có những độc tính của thuốc chống co giật dẫn xuất hydantoin. Khi xảy ra các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng đòi hỏi phải ngừng thuốc, cần lưu ý rằng việc ngừng đột ngột bất kỳ thuốc chống co giật nào có thể khởi phát cơn co giật hoặc động kinh liên tục. Nếu có thể được, nên ngừng thuốc từ từ.

Người bệnh cần được kiểm tra kỹ càng trước khi dùng thuốc và được giám sát chặt chẽ trong quá trình điều trị. Cần cân nhắc kỹ lợi ích so với nguy cơ trên người bệnh có tiền sử rối loạn dẫn truyền tim, có tổn thương ở tim, gan, thận hoặc đã có phản ứng trên huyết học hoặc quá mẫn với các thuốc khác (ví dụ các thuốc chống co giật khác) hoặc những người đã từng ngừng đột ngột với carbamazepin.

Phản ứng trên da mức độ nặng và đôi khi gây tử vong, bao gồm cả hoại tử biểu bì nghiêm trọng (TEN) và hội chứng Stevens-Johnson (SJS) đã được báo cáo với tần suất khoảng 1 - 6 trường hợp/10 000 người bệnh mới sử dụng mà chủ yếu là người da trắng. Tuy nhiên, nguy cơ ở một số nước châu Á được ước đoán cao hơn 10 lần. Cần ngừng thuốc nếu có các dấu hiệu đầu tiên của ban đỏ. Đã có nghiên cứu cho thấy có mối liên quan chặt chẽ giữa nguy cơ tăng SJS/TEN và sự hiện diện của kháng nguyên bạch cầu người (HLA)-B*1502. Do vậy, Cơ quan quản lý Dược và Thực phẩm Hoa Kỳ khuyến cáo các người bệnh có nguồn gốc châu Á cần được xét nghiệm allel HLA-B*1502 trước khi sử dụng carbamazepin. Nếu xét nghiệm dương tính, không nên sử dụng carbamazepin trừ phi lợi ích rõ ràng vượt trội nguy cơ.

Phản ứng quá mẫn ở nhiều cơ quan xảy ra trong khoảng vài ngày đến vài tuần hoặc vài tháng kể từ khi dùng thuốc cũng hiếm khi

được báo cáo. Cần thận trọng ở các người bệnh có tiền sử quá mẫn do phản ứng quá mẫn với carbamazepin cũng được báo cáo ở các người bệnh quá mẫn với các thuốc chống co giật khác.

Các người bệnh đã có phản ứng trên huyết học có nguy cơ của ức chế tuy xương, bao gồm cả thiếu máu bất sản và mất bạch cầu hạt. Các thuốc chống động kinh, bao gồm cả carbamazepin làm tăng nguy cơ có các ý tưởng và hành vi tự sát ở các người bệnh sử dụng thuốc này với bất kỳ chỉ định nào. Cần giám sát người bệnh về những thay đổi bất thường trong khí sắc và hành vi, về triệu chứng trầm cảm, về ý tưởng và hành vi tự sát.

Carbamazepin có tác dụng kháng cholinergic, do vậy cần giám sát chặt các bệnh nhân có tăng nhãn áp.

Do có liên quan về cấu trúc với các chất chống trầm cảm ba vòng, cần lưu ý về khả năng hoạt hóa cơn loạn thần và cơn lú lẩn hoặc kích động ở người cao tuổi.

Cần tránh sử dụng thuốc trên người bệnh có tiền sử rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Cần thận trọng nếu sử dụng rượu trong khi điều trị với carbamazepin do có thể làm tăng tác dụng an thần

Do có thể có chóng mặt và ngủ gà, người bệnh cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc hoặc làm các công việc nguy hiểm. Trước khi điều trị, cần tiến hành các xét nghiệm công thức máu và nếu có thể, xét nghiệm cá hồng cầu lưới và nồng độ sắt huyết thanh. Nếu trong quá trình điều trị, số lượng bạch cầu hoặc tiểu cầu thấp hoặc giảm xuống, cần giám sát chặt chẽ người bệnh. Cần ngừng thuốc nếu có dấu hiệu của ức chế tuy xương.

Cần xét nghiệm chức năng gan và xét nghiệm chức năng thận trước điều trị và định kỳ trong quá trình điều trị do thuốc có thể gây tổn thương gan và thận. Cần ngừng thuốc, dựa trên những đánh giá lâm sàng, nếu có bằng chứng về lâm sàng và cận lâm sàng cho thấy có rối loạn chức năng gan hoặc tổn thương gan mới xuất hiện hoặc trầm trọng hơn hoặc trong trường hợp bệnh lý gan hoạt động.

Thời kỳ mang thai

Phân loại sử dụng trong thai kỳ (US FDA): phân nhóm D.

Người ta nghi carbamazepin gây tật nứt đốt sống (spina bifida). Đã gặp các dị tật ngón tay, ngón chân, dị hình xương sọ - mặt, bất thường về tim ở thai nhi khi người mẹ dùng thuốc chống động kinh trong 3 tháng đầu thai kỳ. Việc điều trị phối hợp với các thuốc chống co giật khác làm tăng nguy cơ quái thai. Tuy nhiên, nếu không duy trì được sự kiểm soát các cơn động kinh có hiệu quả thì cũng sẽ làm tăng nguy cơ cho cả mẹ lẫn con. Đó có thể là một mối đe dọa lớn hơn cả nguy cơ khuyết tật cho sơ sinh. Điều này phải được cân nhắc kỹ khi điều trị động kinh trong lúc mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Carbamazepin và chất chuyển hóa epoxid (CBZ-E) có thể vào sữa mẹ với tỷ lệ nồng độ thuốc trong sữa mẹ/huyết tương của hai chất lần lượt là 0,4 và 0,5. Độ an toàn khi sử dụng thuốc trong thời kỳ cho con bú chưa được nghiên cứu kỹ. Do những nguy cơ phản ứng có hại nghiêm trọng trên trẻ, quyết định ngừng cho con bú hay ngừng thuốc cần đưa ra dựa trên tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ. Dựa vào liều dùng hàng ngày khuyên cáo, trẻ nhận hàng ngày vào khoảng 2 - 5 mg carbamazepin và 1 - 2 mg CBZ-E.

Tác dụng không mong muôn (ADR)

Các ADR thường bắt đầu xảy ra là các triệu chứng về thần kinh trung ương. Các ADR gặp nhiều nhất thường liên quan đến liều dùng. Các phản ứng ở da gặp với tỷ lệ 4 - 6%

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Chóng mặt

Máu: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu ura eosin.

Thần kinh trung ương: Mất điêu phôi, mệt mỏi, ngủ gà, đau đầu
Tiêu hóa: Chán ăn, buồn nôn, nôn, khô miệng, kích ứng trực tràng nếu dùng đạn trực tràng.

Da: Mày đay, dị ứng da.

Gan: Tăng phosphatase kiềm, tăng gamma-GT

Mắt: Khó điệu tiết, nhìn một thành hai.

Hệ nội tiết: Phù, giữ nước, tăng cân, hạ natri máu và nồng độ thẩm thấu trong máu giảm do tác dụng kiềm hormon kháng bài niệu (ADH), dẫn đến một số hiếm các trường hợp có nhiễm độc nước kèm theo ngủ lịm, nôn, đau đầu, trạng thái lú lẫn, các rối loạn tâm thần.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Ăn chảy, táo bón.

Thần kinh trung ương: Động tác bất thường (run, mất thăng bằng, loạn trương lực cơ, rung giật cơ), rung giật nhãn cầu.

Gan: Tăng transaminase

Da: Viêm da tróc vảy và đỏ da

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu và hệ bạch huyết: Tăng bạch cầu, bệnh hạch bạch huyết, thiếu acid folic, mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, giảm toàn bộ các tế bào máu, bất sản hồng cầu, rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp tính cách hồi, rối loạn chuyển hóa porphyrin muộn biểu hiện da, rối loạn chuyển hóa porphyrin đa dạng, suy tụy, thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, tăng hồng cầu lưới, thiếu máu tan máu

Tuần hoàn: Blốc nhĩ - thất và nhịp tim chậm, các tai biến huyết khối tắc mạch, suy tim sung huyết, suy tuần hoàn, hạ huyết áp hoặc tăng huyết áp, viêm tắc tĩnh mạch và làm nặng thêm chứng thiếu máu cục bộ mạch vành, viêm tĩnh mạch huyết khối, huyết khối - nghẽn mạch.

Thần kinh: Nói khó, loạn động mắt, rối loạn vận nhãn, viêm thần kinh ngoại vi, dị cảm, viêm màng não vô khuẩn, yếu cơ, liệt nhẹ, múa giật.

Nội tiết: Tăng prolactin máu có hoặc không có triệu chứng lâm sàng như chảy sữa, vú to ở nam giới, xét nghiệm chức năng tuyến giáp bất thường, giảm L-thyroxin và tăng hormon kích thích tuyến giáp trong máu, thường không có triệu chứng lâm sàng.

Tiêu hóa: Thay đổi vị giác, viêm lưỡi, viêm miệng, đau bụng, viêm tụy.

Da và mô dưới da: Hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, viêm da tróc vảy, hội chứng Lyell, rụng tóc, hồng ban nút, rậm lông, thay đổi sắc tố da, ngứa, trứng cá, ban xuất huyết, phản ứng nhạy cảm với ánh sáng, lupus ban đỏ hệ thống, ngứa.

Hệ miễn dịch: Rối loạn quá mẫn ảnh hưởng trên nhiều hệ cơ quan biểu hiện là sốt, viêm mạch, giả u lympho, đau khớp, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ura eosin, gan - lách to, xét nghiệm chức năng gan bất thường, hội chứng mắt đường mật (phá hủy và biến mất đường mật trong gan) xảy ra với nhiều biểu hiện phối hợp khác nhau. Các cơ quan khác cũng có thể bị ảnh hưởng (phổi, thận, tụy, cơ tim và đại tràng). Các phản ứng quá mẫn khác bao gồm viêm màng não vô khuẩn, kèm theo rung giật cơ, phản ứng phản vệ, phù thâm kinh mạch, rối loạn vị giác.

Gan: Viêm gan kiểu ứ mật, tổn thương nhu mô hoặc loại hỗn hợp, vàng da, viêm gan u hạt, suy gan.

Hô hấp: Các phản ứng quá mẫn ở phổi, như sốt, khó thở, viêm phổi.

Chuyển hóa - nội tiết: Rối loạn chuyển hóa xương (giảm nồng độ calci và 25-hydroxy-cholecalciferol trong máu), dẫn đến chứng nhuyễn xương, loãng xương, tăng cholesterol, bao gồm cả cholesterol HDL và triglycerid trong máu.

Tâm thần: Lú lẫn hoặc kích hoạt các bệnh tâm thần khác, kích

động, bồn chồn, hung hăng hoặc trầm cảm, ảo giác (ảo thị và ảo thanh), chứng chán ăn.

Cơ - xương: Đau cơ, đau khớp, tăng cơn co giật.

Sinh dục - tiết niệu: Protein niệu, tăng creatinin, viêm thận kẽ, suy thận, đái ra máu, thiếu niệu, đái rát, bí đái, bất thường trong sinh tinh trùng (giảm số lượng và/hoặc khả năng di động của tinh trùng).

Mắt: Đục thủy tinh thể, viêm kết mạc, tăng nhãn áp.

Tai: Ù tai, tăng thính lực, giảm thính lực.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tác dụng không mong muốn khá phổ biến của carbamazepin, đặc biệt trong giai đoạn đầu điều trị, gồm có hoa mắt, chóng mặt, buồn ngủ và mất điệp phổi. Có thể giảm thiểu các tác dụng này bằng bắt đầu điều trị với liều thấp. Buồn ngủ và rối loạn chức năng tiêu não và vận nhãn cũng là các triệu chứng của nồng độ carbamazepin quá cao trong huyết tương và có thể hết khi tiếp tục điều trị với liều thấp.

Các tác dụng không mong muốn liên quan đến liều dùng thường tự hết trong một vài ngày hoặc sau khi tạm thời giảm liều.

Khi bị các tác dụng không mong muốn nặng như phát ban đỏ toàn thân, phản ứng quá mẫn, có thể cần phải ngừng điều trị.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Dạng viên nén thường, viên nén giải phóng kéo dài và hỗn dịch uống cùng bữa ăn, trong khi dạng viên nang có thể dùng bất kể lúc nào. Để hạn chế mất thuốc khi dùng hỗn dịch qua ống thông dạ dày (do thuốc bám vào ống nhựa PVC), thuốc cần được hòa loãng trước với một thể tích dung môi đủ lớn (ví dụ nước tinh khiết, dung dịch dextrose 5%, natri clorid 0,9%) và rửa ống bằng 100 ml dung môi sau khi đưa thuốc. Không nên trộn lẩn dạng hỗn dịch với các dung dịch thuốc khác. Viên nén giải phóng kéo dài cần nuốt nguyên viên và không được nhai hoặc làm vỡ. Một số dạng viên nang giải phóng kéo dài có thể mở vỏ nang và các hạt thuốc có thể rắc vào thức ăn, nhưng không nên nhai hoặc nghiền. Dạng viên giải phóng kéo dài (viên nén hoặc viên nang) được dùng 2 lần/ngày với cùng liều dùng như các dạng bào chế thông thường.

Liều dùng:

Điều trị động kinh:

Nên ưu tiên dùng một thuốc nhưng cũng có thể cần phải phối hợp. Phải bắt đầu cho carbamazepin với liều thấp và khi tăng hoặc giảm liều phải tiến hành dần dần từng bước. Khi bổ sung carbamazepin vào chế độ trị liệu chống co giật, thì nên thêm dần dần carbamazepin trong khi đó phải duy trì hoặc giảm dần các thuốc chống co giật kia, trừ phenytoin có thể phải tăng liều. Khi ngừng dùng carbamazepin, phải giảm liều từ từ để tránh tăng cơn động kinh hoặc tình trạng động kinh liên tục.

Với người mang thai chỉ nên dùng carbamazepin đơn trị liệu với liều thấp nhất có thể được.

Liều cho người lớn và trẻ em trên 12 tuổi:

Bắt đầu uống 100 - 200 mg, 1 hoặc 2 lần/ngày và cứ một tuần lại tăng thêm 200 mg cho đến khi đạt được đáp ứng tối đa. Liều dùng không được quá 1 000 mg/ngày cho trẻ em từ 12 đến 15 tuổi và 1 200 mg cho người bệnh trên 15 tuổi. Những liều tối 1 600 mg/ngày cho người lớn cũng đã được dùng trong một vài trường hợp cá biệt. Liều duy trì: Dùng liều thấp nhất có hiệu quả, thường từ 800 - 1 200 mg/ngày.

Liều cho trẻ em từ 6 đến 12 tuổi:

Bắt đầu thường là 100 mg, 2 lần/ngày với dạng viên nén hoặc 50 mg, 4 lần/ngày đối với dạng hỗn dịch và cứ sau một tuần lại

tăng thêm 100 mg, chia làm 3 đến 4 lần/ngày cho đến khi đáp ứng tối đa đạt được.

Liều dùng không được quá 1 000 mg/ngày. Liều duy trì điều chỉnh đến liều thấp nhất có hiệu quả, thường là: 400 - 800 mg/ngày.

Liều cho trẻ em dưới 6 tuổi:

Bắt đầu 10 - 20 mg/kg/ngày, chia thành 2 hoặc 3 lần (dạng viên nén) và chia làm 4 lần (dạng hỗn dịch) và cứ tăng liều dần sau mỗi tuần cho đến khi đạt được đáp ứng lâm sàng tối đa. Liều duy trì điều chỉnh đến liều thấp nhất có hiệu quả, thường là 15 - 35 mg/kg/ngày. Còn có thể dùng carbamazepin theo đường trực tràng với liều tối đa là 250 mg/lần, cách 6 giờ/1 lần, cho người bệnh tạm thời không thể dùng đường uống. Nên tăng liều thêm 25%, khi chuyển từ dạng uống sang dạng thuốc trực tràng và không nên dùng đường này quá 7 ngày (viên đặt 125 mg và 250 mg tương ứng với viên nén 100 mg và 200 mg).

Điều trị đau dây thần kinh tam thoá:

Uống 100 mg/lần, 2 lần/ngày dạng viên nén và 50 mg/lần, 4 lần/ngày dạng hỗn dịch. Liều tăng từ từ để tránh buồn ngủ. Phần lớn người bệnh đạt được tác dụng giảm đau ở liều 200 mg/lần, 3 hoặc 4 lần/ngày. Khi đã giảm đau được một số tuần thì giảm dần liều.

Dự phòng rối loạn lưỡng cực ở bệnh nhân không đáp ứng với lithium:

Liều ban đầu là 400 mg/ngày, chia làm nhiều lần, tăng lên dần cho đến khi kiểm soát được triệu chứng hoặc đạt được mức liều 1 600 mg/ngày, chia làm nhiều lần. Liều thông thường nằm trong khoảng từ 400 - 600 mg.

Liều ở người cao tuổi:

Độ thanh thải carbamazepin bị giảm ở một số người cao tuổi, do đó liều duy trì có thể cần phải thấp hơn.

Tương tác thuốc

Tương tác thuốc với carbamazepin hầu như hoàn toàn liên quan đến đặc tính gây cảm ứng enzym của thuốc.

Các thuốc ức chế CYP 3A4 gây giảm chuyển hóa carbamazepin và do vậy có thể làm tăng nồng độ của carbamazepin, như: Isoniazid, verapamil, diltiazem, ritonavir, dextropropoxyphen, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetine, có thể là cimetidin, omeprazol, acetazolamid, danazol, nicotinamid (ở người lớn, chỉ khi dùng liều cao), trazodon, vigabatrin, kháng sinh macrolid (ví dụ erythromycin, clarithromycin), các kháng nấm nhóm azol (ví dụ như itraconazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol), loratadin, olanzepin, nước nho, các chất ức chế protease để điều trị HIV (như ritonavir).

Các chất có thể làm tăng nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính carbamazepin-10,11-epoxid trong huyết tương: Quetiapin, primidon, progabid, acid valproic, valnoctamid và valpromid. Do làm tăng nồng độ CBZ-E sẽ làm tăng phản ứng có hại (chóng mặt, ngủ gà, mất điệp phổi, nhìn mờ thành hai), cần điều chỉnh liều dùng của thuốc và/hoặc giám sát nồng độ thuốc trong máu.

Các thuốc có thể làm giảm nồng độ carbamazepin trong máu: Phenobarbiton, phenytoin và fosphenytoin, primidon hoặc theophyllin, aminophyllin, rifampicin, cisplatin hoặc doxorubicin và mặc dù dữ liệu còn có phần mâu thuẫn, có thể là cả clonazepam hoặc oxcarbazepine. Mefloquin có thể đối kháng tác dụng chống động kinh của carbamazepin. Cần điều chỉnh liều dùng của thuốc. Isotretinoïn được báo cáo là làm thay đổi sinh khả dụng và/hoặc độ thanh thải carbamazepin và carbamazepin-10,11-epoxid; cần giám sát nồng độ carbamazepin huyết tương.

Nồng độ carbamazepin có thể giảm khi dùng cùng các chế phẩm có chứa dược liệu Ban Âu (*Hypericum perforatum*).

Tác dụng của carbamazepin trên nồng độ của các thuốc khác dùng kèm: Carbamazepin có thể làm giảm nồng độ và do vậy giảm hiệu quả điều trị của một số thuốc: levothyroxin, clobazam, clonazepam, ethosuximide, primidon, acid valproic, alprazolam, corticosteroid, (ví dụ prednisolon, dexamethason); ciclosporin, digoxin, doxycycline; dẫn chất dihydropyridin như felodipine và isradipine; indinavir, saquinavir, ritonavir, haloperidol, imipramine, buprenorphine, methadone, paracetamol, tramadol, các chế phẩm có chứa oestrogen và/hoặc progestogen (cần cân nhắc biện pháp tránh thai khác), gestrinone, tibolone, toremifene, theophylline, thuốc chống đông đường uống (warfarin và acenocoumarol), lamotrigine, tiagabine, topiramate, bupropion, citalopram, mianserin, sertraline, trazodone, các thuốc chống trầm cảm ba vòng (như imipramine, amitriptyline, nortriptyline, clomipramine), clozapine, oxcarbazepine, olanzapine, quetiapine, itraconazole, imatinib và risperidone.

Một số phối hợp cần lưu ý đặc biệt:

Sử dụng đồng thời carbamazepine và levotiracetam đã được báo cáo làm tăng độc tính carbamazepine.

Sử dụng đồng thời carbamazepine và isoniazid đã được báo cáo làm tăng độc tính gan do isoniazid.

Phối hợp carbamazepine với metoclopramide hoặc các thuốc an thần mạnh khác như haloperidol, thioridazine, có thể làm tăng tác dụng phụ trên hệ thần kinh.

Sử dụng đồng thời carbamazepine và một vài thuốc lợi tiểu (hydrochlorothiazide, furosemide) có thể dẫn đến giảm natri máu.

Carbamazepine có thể đối kháng tác dụng của các thuốc giãn cơ không khử cực (như pancuronium).

Carbamazepine, giống với các thuốc có tác dụng tâm thần khác, có thể làm giảm dung nạp rượu.

Không có tương tác gắn với protein nào có ý nghĩa lâm sàng được thông báo.

Dùng đồng thời lithium với carbamazepine có thể tăng nguy cơ tác dụng phụ độc thần kinh, ngay cả khi nồng độ cả lithium và carbamazepine trong máu dưới mức gây độc.

Dùng đồng thời thuốc ức chế MAO với carbamazepine đã gây cơn sốt cao, cơn tăng huyết áp, co giật nặng và tử vong; phải ngừng thuốc ức chế MAO ít nhất 14 ngày trước khi bắt đầu liệu pháp carbamazepine hoặc ngược lại.

Độ ổn định và bảo quản

Phải đựng viên nén và viên nhai carbamazepine trong chai lọ kín, để nơi khô ráo, tránh ẩm ở nhiệt độ từ 15 °C đến 30 °C.

Viên nén carbamazepine có thể bị mất 1/3 hoặc nhiều hơn khả năng sinh học, nếu để ở nơi quá ẩm.

Dạng hỗn dịch uống carbamazepine cần đựng trong chai lọ màu nút kín, ở nhiệt độ không quá 30 °C và tránh để đông lạnh.

Dạng thuốc dạng: Bảo quản nơi mát.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Các dấu hiệu và triệu chứng đầu tiên xuất hiện sau 1 - 3 giờ. Nổi bật nhất là các rối loạn thần kinh - cơ. Các rối loạn tim mạch nhẹ hơn; các tai biến tim trầm trọng chỉ xảy ra khi dùng liều rất cao (trên 60 g).

Nếu kèm theo uống rượu hoặc dùng các thuốc chống trầm cảm ba vòng, barbiturate hay hydantoin, thì những dấu hiệu và triệu chứng ngộ độc carbamazepine cấp tính có thể nặng thêm hoặc thay đổi.

Xử trí: Tiêu lượng của các trường hợp ngộ độc nặng phụ thuộc chủ yếu vào việc loại bỏ thuốc nhanh chóng, có thể bằng cách gây nôn, rửa dạ dày, làm giảm hấp thu thuốc bằng các biện pháp thích hợp (uống 100 g than hoạt, sau đó cứ cách 4 giờ lại uống 50 g, cho đến khi bình phục).

Nếu các biện pháp trên không thể thực thi, thì phải chuyển ngay đến bệnh viện để đảm bảo các chức năng sống cho người bệnh. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ: Cần theo dõi các chức năng hô hấp, tim (theo dõi điện tâm đồ), huyết áp, nhiệt độ, phản xạ đồng tử, chức năng thận, bàng quang trong một số ngày.

Thông tin qui chế

Carbamazepine 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

Calzepin; Carbadac 200; Carbatol-200; Cazerol; Taver; Tegretol 200; Tegretol CR 200; Umitol-200.

CARBIDOPA - LEVODOPA

Tên chung quốc tế: Carbidopa-levodopa.

Mã ATC: N04BA02.

Loại thuốc: Thuốc chống bệnh Parkinson; thuốc chống loạn động.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén giải phóng nhanh 10 - 100 (10 mg carbidopa/100 mg levodopa), 25 - 100 (25 mg carbidopa/100 mg levodopa), 25 - 250 (25 mg carbidopa/250 mg levodopa).

Viên nén giải phóng chậm 25 - 100 (25 mg carbidopa/100 mg levodopa), 50 - 200 (50 mg carbidopa/200 mg levodopa).

Viên nén 25 mg carbidopa (cho những người chỉ cần bổ sung riêng carbidopa để ngăn ngừa những tác dụng không mong muốn của levodopa).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Carbidopa-levodopa là thuốc được dùng để điều trị bệnh Parkinson (bệnh liệt rung). Nguyên nhân gây bệnh Parkinson là do thiếu hụt dopamin, chất dẫn truyền thần kinh ở thể vân nằm ở đáy não có vai trò quan trọng trong điều hòa trương lực cơ. Không thể đưa dopamin vào cơ thể để chữa bệnh Parkinson được vì dopamin không qua được hàng rào máu - não.

Levodopa là tiền chất trực tiếp của dopamin, có tác dụng giống như dopamin. Khi được đưa vào cơ thể, levodopa qua được hàng rào máu - não và được chuyển hóa thành dopamin tại các hạch đáy não nên bù lấp được sự thiếu hụt dopamin ở các nhân đáy não có vai trò trong điều hòa trương lực cơ. Khi uống levodopa, thuốc chuyển nhanh thành dopamin cả ở các mô khác ngoài não, chỉ còn một phần nhỏ liều dùng được vận chuyển dưới dạng không đổi tới hệ thần kinh trung ương; do đó phải dùng levodopa liều cao mới có hiệu quả điều trị bệnh Parkinson. Tuy nhiên, các tác dụng phụ của levodopa có nhiều và phụ thuộc vào liều dùng, nhất là ở người cao tuổi và khi phải dùng thuốc dài ngày.

Carbidopa là chất ức chế enzym decarboxylase (enzym khử carboxyl) ngăn cản khử carboxyl của levodopa ở ngoại vi, làm tăng lượng levodopa trong máu nên làm tăng lượng levodopa vào não. Carbidopa không ảnh hưởng tới chuyển hóa của levodopa trong não vì không qua được hàng rào máu - não. Carbidopa dùng một mình với liều thông thường có rất ít hoặc không có hoạt tính dược lý. Dùng carbidopa kết hợp với levodopa sẽ không phải dùng liều levodopa quá cao nên phòng ngừa và giảm thiểu được những tác dụng phụ của levodopa và do đó cũng có vai trò của levodopa. Do đó, trong thực hành hiện nay, bao giờ cũng kết hợp levodopa với carbidopa. Một số người bệnh đáp ứng kém với levodopa đã được cải thiện hơn khi thay thế bằng carbidopa -

levodopa. Điều này có thể do tác dụng của carbidopa làm giảm sự khử carboxyl ngoại vi của levodopa hơn là do tác dụng tiên phát của carbidopa trên hệ thần kinh. Chế phẩm kết hợp này ít gây buồn nôn và nôn hơn so với levodopa. Tuy nhiên, người bệnh đáp ứng không đều với levodopa cũng đáp ứng không tốt với trị liệu kết hợp carbidopa-levodopa.

Carbidopa không làm giảm những tác dụng không mong muốn do tác dụng trung ương của levodopa. Dạng viên nén carbidopa-levodopa giải phóng chậm có tác dụng làm nồng độ levodopa ổn định hơn so với nồng độ đạt được khi uống dạng bào chế thông thường. Dạng viên nén giải phóng chậm có ích trong một số trường hợp, nhưng không dự đoán được hấp thu của thuốc.

Dược động học

Levodopa được hấp thu nhanh ở óng tiêu hóa, chủ yếu là ở ruột non, rất ít ở dạ dày. Do sự khử carboxyl xảy ra ở thành dạ dày là nơi có chứa thức ăn, nhất là thức ăn có nhiều protein nên sẽ làm giảm lượng levodopa hấp thu. Ở ruột, gan, thận, levodopa nhanh chóng bị L-amino acid decarboxylase khử carboxyl trở thành dopamin, sau đó dopamin lại được chuyển hóa thành acid dihydroxyphenylacetic và acid homovanilic. Các con đường chuyển hóa khác là con đường O-methyl hóa, chuyển amin, oxy hóa tạo thành nhiều chất chuyển hóa trong đó có noradrenalin, 3-O-methyldopa. Chất này có thể được tích tụ trong hệ thần kinh trung ương do có nửa đời tương đối dài. Nửa đời của levodopa là từ 30 đến 60 phút. Nếu có chất ức chế decarboxylase (như carbidopa), con đường chuyển hóa chính của levodopa là tạo thành 3-O-methyldopa nhờ enzym catechol-O-methyltransferase.

Khả dụng sinh học của levodopa là 30% khi không có carbidopa. Khi dùng viên nén giải phóng nhanh 50 mg carbidopa/200 mg levodopa, khả dụng sinh học của levodopa là 99%. Nồng độ đỉnh huyết tương là $3,2 \pm 1,1$ mg/lít ở $0,7 \pm 0,3$ giờ. Khi dùng viên nén giải phóng chậm 50 mg carbidopa/200 mg levodopa, khả dụng sinh học của levodopa là $71 \pm 24\%$, tăng lên khi có thức ăn. Đỉnh huyết tương là $1,14 \pm 0,42$ mg/lít ở $2,4 \pm 1,2$ giờ. Carbidopa làm tăng gấp 4 - 5 lần nồng độ huyết tương của levodopa, nhưng không ảnh hưởng một cách có ý nghĩa đến nửa đời của thuốc này.

Thể tích phân bố của levodopa là $1,09 \pm 0,59$ lít/kg; độ thanh thải là $0,28 \pm 0,06$ lít/giờ/kg. Nửa đời của levodopa là khoảng 1 giờ, của carbidopa là 1 - 2 giờ; nhưng khi phối hợp levodopa và carbidopa thì nửa đời của levodopa tăng lên đến 1,5 - 2 giờ.

Khoảng 80% liều levodopa uống được thải theo nước tiểu trong vòng 24 giờ, chủ yếu dưới dạng dihydroxyphenylacetic và acid homovanilic. Một lượng nhỏ levodopa được thải theo phân dưới dạng không bị thay đổi. Levodopa qua được nhau thai và được bài tiết vào sữa.

Chỉ định

Viên nén carbidopa - levodopa được chỉ định trong điều trị triệu chứng bệnh Parkinson, hội chứng Parkinson sau viêm não, hội chứng Parkinson sau nhiễm độc carbon monoxide và nhiễm độc mangan.

Chống chỉ định

Quá mẫn với carbidopa hoặc levodopa.

Glôcôm góc hẹp.

Không được dùng đồng thời những thuốc ức chế monoamin oxydase với carbidopa - levodopa. Phải ngừng dùng những thuốc ức chế này ít nhất hai tuần trước khi bắt đầu trị liệu với carbidopa - levodopa.

Vì levodopa có thể hoạt hóa u melanin ác tính nên không được dùng levodopa cho những người bệnh có thương tổn da nghi ngờ, không chẩn đoán hoặc có bệnh sùi của bệnh u melanin (u hắc tố).

Thận trọng

Khi dùng carbidopa - levodopa, cần đánh giá định kỳ chức năng gan, tạo máu, tim mạch và thận trọng khi điều trị lâu dài.

Khi người bệnh đang dùng levodopa, phải ngừng dùng thuốc này ít nhất 8 giờ trước khi bắt đầu điều trị với carbidopa - levodopa. Phải dùng thay thế carbidopa - levodopa với liều khoảng 25% liều levodopa dùng trước đó.

Cũng như levodopa, chế phẩm kết hợp này có thể gây những động tác không hữu ý và rối loạn tâm thần, có thể do tăng dopamin ở não sau khi dùng levodopa.

Phải thận trọng khi sử dụng levodopa cũng như với chế phẩm kết hợp cho những người có tiền sử nhồi máu cơ tim, có di chứng loạn nhịp nút hoặc thất.

Phải theo dõi cẩn thận tất cả người bệnh về sự xuất hiện trầm cảm kèm theo xu hướng tự sát. Cần điều trị thận trọng những người có tiền sử loạn thần hoặc đang loạn thần.

Carbidopa cho phép đưa nhiều levodopa hơn tới não; vì vậy, chứng loạn động do tăng dopamin có thể xảy ra sớm hơn với những liều carbidopa - levodopa thấp hơn so với levodopa.

Phải thận trọng khi dùng carbidopa - levodopa cho người có bệnh tim mạch hoặc bệnh phổi nặng, hen phế quản, bệnh thận, gan hoặc nội tiết.

Cũng như với levodopa, khi dùng chế phẩm kết hợp này có thể xảy ra chảy máu đường tiêu hóa ở những người bệnh có tiền sử loét dạ dày, tá tràng. Đã có báo cáo về hội chứng an thần kinh ác tính gồm co cứng cơ, tăng thân nhiệt, rối loạn tâm thần và tăng creatin phosphokinase huyết thanh khi ngừng đột ngột những thuốc chống Parkinson.

Vì hội chứng cai thuốc có thể xảy ra, phải theo dõi cẩn thận người bệnh khi giảm đột ngột liều lượng hoặc ngừng dùng carbidopa - levodopa, đặc biệt khi người bệnh đang dùng thuốc an thần.

Dùng thuốc vào các bữa ăn có thể gây cản trở hoặc làm giảm rối loạn tiêu hóa.

Thời kỳ mang thai

Chỉ dùng carbidopa - levodopa cho người mang thai khi lợi ích dự tính đạt được lớn hơn nguy hại có thể xảy ra đối với mẹ và con.

Thời kỳ cho con bú

Không biết thuốc có bài tiết trong sữa mẹ hay không. Tuy nhiên, cần thận trọng khi sử dụng carbidopa - levodopa cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Làm sai kết quả của một số xét nghiệm: Nồng độ iod gắn với protein tăng; nồng độ acid uric trong máu và trong nước tiểu tăng (đo bằng sắc ký); phản ứng dương tính giả khi định tính glucose niệu (phương pháp sulfat đồng); phản ứng âm tính giả định tính glucose niệu (phương pháp dùng glucose oxydase); phản ứng dương tính giả định tính ceton niệu (phương pháp dùng natri nitroprussiat); nồng độ catecholamin niệu cao (phương pháp Hingerty).

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh trung ương: Lo âu, lú lẫn, trạng thái kích thích, trầm cảm, mất trí nhớ, mất ngủ, mệt mỏi, ảo giác, mất điều phối, rối loạn trương lực, loạn động.

Tim mạch: Hạ huyết áp thể đứng, hồi hộp, loạn nhịp tim.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, chảy máu đường tiêu hóa, nuốt khó.

Mắt: Mờ mắt.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Loét tá tràng.

Hô hấp: Thở nhanh, nhịp thở bất thường, chảy nước mũi.

Tiết niệu: Bí tiểu tiện, đái rát, nước tiểu đục.

Mắt: Nhìn mờ, nhìn một thành hai, giãn hoặc co đồng tử.

Máu: Giảm bạch cầu, thiếu máu tan huyết hoặc không tan huyết
Thần kinh - cơ: Nhức đầu, chuột rút, yếu cơ, nhiều mồ hôi, da và răng đen, tăng hoặc giảm cân, phù, rụng tóc, cương cứng dương vật, chảy máu sau mẫn kinh.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi xảy ra loạn động, cần giảm liều.

Ở những người có tiền sử nhồi máu cơ tim, có di chứng loạn nhịp nhĩ, nút hoặc thất, phải theo dõi đặc biệt cẩn thận chức năng tim trong thời gian điều chỉnh liều lượng ban đầu, cần có phương tiện dự phòng và điều trị tăng cường về tim.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Dùng chế phẩm kết hợp cho phép uống liều levodopa thấp hơn.

Vì carbidopa ngăn ngừa sự mất tác dụng của levodopa do pyridoxin, nên có thể sử dụng carbidopa - levodopa cho những người bệnh đang dùng bổ sung pyridoxin (vitamin B₆).

Trong điều trị lâu dài, những chất chuyển hóa độc hại của levodopa có thể làm bệnh trầm trọng thêm và do đó điều quan trọng là giữ liều carbidopa - levodopa càng thấp càng tốt. Khi điều trị kết hợp với bromocriptin, pergolid hoặc selegilin có thể cho phép dùng liều thấp hơn. Nếu bệnh tiến triển, có thể cần liệu pháp phụ thêm với một thuốc úc chế MAO-B hoặc một thuốc chủ vận của dopamin để làm giảm tần suất những dao động do loạn động hoặc loạn trương lực cơ gây nên.

Carbidopa làm bão hòa dopa decarboxylase ngoại vi với liều khoảng 70 - 100 mg một ngày. Những người bệnh dùng liều carbidopa ít hơn có nhiều khả năng hay bị buồn nôn và nôn.

Liều dùng carbidopa - levodopa cần được lựa chọn cẩn thận theo tình trạng bệnh, đáp ứng và dung nạp thuốc của từng bệnh nhân. Phải bắt đầu từ liều ban đầu thấp nhất có tác dụng. Bệnh Parkinson là bệnh tiến triển từ từ nên cần định kỳ đánh giá tình trạng bệnh để điều chỉnh trị liệu. Theo dõi thật chặt chẽ bệnh nhân khi phải giảm liều đột ngột hoặc phải ngừng thuốc do có nguy cơ xuất hiện phác hợp triệu chứng giống như hội chứng an thần kinh ác tính.

Liều dùng:

Liều bắt đầu thông thường:

Liều bắt đầu được khuyên là 10 mg carbidopa/100 mg levodopa một lần, ngày 3 đến 4 lần; hoặc 25 mg carbidopa/100 mg levodopa một lần, ngày ba lần. Khi cần thiết có thể tăng liều mỗi lần thêm 25 mg carbidopa/100 mg levodopa hàng ngày hoặc hai ngày một lần, cho tới khi đạt liều hàng ngày tối đa là 200 mg carbidopa/800 mg levodopa.

Cách chuyển đổi từ levodopa sang carbidopa - levodopa: Phải ngừng dùng levodopa ít nhất 8 giờ trước khi bắt đầu dùng chế phẩm kết hợp carbidopa - levodopa.

Những người bệnh đang dùng dưới 1 500 mg levodopa/ngày nên bắt đầu với liều 25 mg carbidopa/100 mg levodopa một lần, ngày ba hoặc bốn lần.

Liều bắt đầu cho phần lớn người bệnh đang dùng trên 1 500 mg levodopa nên là 25 mg carbidopa/250 mg levodopa một lần, ngày ba hoặc bốn lần. Liều giới hạn thông thường kê đơn cho người lớn: Tối đa 200 mg carbidopa và 2 g levodopa/ngày.

Liều duy trì:

Xác định liều lượng theo từng người bệnh và điều chỉnh tùy theo tác dụng điều trị mong muốn. Mỗi ngày nên dùng ít nhất 70 đến 100 mg carbidopa/280 đến 400 mg levodopa.

Dùng viên nén giải phóng chậm:

Sinh khả dụng của viên nén giải phóng chậm thấp hơn, đòi hỏi phải tăng trung bình 25% liều hàng ngày của levodopa so sánh với viên nén carbidopa - levodopa không giải phóng chậm.

Hướng dẫn chuyển đổi ban đầu từ viên nén sang viên nén giải phóng chậm carbidopa và levodopa:

Tổng liều levodopa/ngày (mg)	Liều lượng gợi ý viên giải phóng chậm carbidopa/levodopa (dựa trên hàm lượng levodopa)
300 - 400	200 mg, 2 lần/ngày
500 - 600	300 mg, 2 lần/ngày hoặc 200 mg, 3 lần/ngày
700 - 800	Tổng liều 800 mg chia làm 3 lần hoặc hơn (300 mg sáng, 300 mg trưa và 200 mg chiều)
900 - 1 000	Tổng liều 1 000 mg chia làm 3 lần hoặc hơn (400 mg sáng, 400 mg trưa và 200 mg chiều)

Tương tác thuốc

Các thuốc làm giảm hấp thu levodopa: Atropin, biperiden, muối sắt.

Các thuốc làm giảm tác dụng của carbidopa - levodopa: Phenothiazin, butyrophenon, phenytoin và papaverin có thể làm giảm tác dụng điều trị của carbidopa - levodopa. Không nên dùng đồng thời các thuốc này với carbidopa - levodopa. Carbidopa-levodopa làm tăng tác dụng hạ huyết áp của một số thuốc: Acetazolamid, amilorid, atenolol, captopril, furosemid, glyceryl trinitrat, hydralazin, hydrochlorothiazid, isorbid dinitrat, methyldopa, natri nitroprussiat, nifedipin, prazosin, propranolol, reserpine, spironolacton, timolol, verapamil. Cần phải điều chỉnh liều lượng của thuốc chống tăng huyết áp ở những bệnh nhân này.

Các thuốc đối kháng tác dụng của levodopa: Clorpromazine, clonazepam, diapebam, fluphenazin, haloperidol, methyldopa, pyridoxin, reserpine (reserpine dùng đồng thời làm giảm tác dụng của levodopa nên tránh dùng cùng lúc hai thuốc này).

Thuốc gây mê toàn thân (cyclopropan, halogen hy drocarbon) dùng đồng thời với carbidopa - levodopa có thể gây loạn nhịp tim. Nên dùng thuốc gây mê loại khác ở người dùng levodopa.

Metoclopramide làm thúc ăn mau ra khỏi dạ dày do đó làm tăng sinh khả dụng của levodopa nhưng lại làm tăng các triệu chứng của bệnh Parkinson vì tác dụng đối kháng lên các thụ thể dopamin.

Các isoniazid có thể đối kháng với tác dụng điều trị của levodopa. Cần theo dõi đáp ứng với thuốc của bệnh nhân.

Dùng đồng thời thuốc chống trầm cảm ba vòng và carbidopa-levodopa có thể gây những tác dụng không mong muốn bao gồm tăng huyết áp và loạn động.

Selegilin (thuốc úc chế MAO-B) có thể làm tăng những tác dụng không mong muốn của levodopa và có thể cần phải giảm liều carbidopa - levodopa 10 - 30% khi bắt đầu dùng selegilin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén carbidopa - levodopa ở nhiệt độ 15 - 30 °C trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Xử trí quá liều cấp tính carbidopa - levodopa về cơ bản giống như điều trị quá liều cấp tính levodopa; tuy nhiên pyridoxin không làm mất tác dụng của chế phẩm này.

Có thể dùng những biện pháp hỗ trợ chung, cùng với rửa dạ dày ngay nếu uống chưa lâu. Cần truyền dịch tĩnh mạch một cách thận trọng và duy trì thông khí thích hợp. Cần theo dõi điện tâm đồ và quan sát người bệnh cẩn thận về loạn nhịp tim; nếu cần thiết, phải dùng liệu pháp chống loạn nhịp thích hợp.

Phải xem xét khả năng người bệnh có thể đã dùng những thuốc khác cùng với viên nén carbidopa - levodopa. Không biết rõ giá trị của thâm tách khi quá liều carbidopa - levodopa.

Thông tin bổ sung

Về những nguyên tắc hướng dẫn trong điều trị bệnh Parkinson, xem thêm:

Bromocriptin (để làm giảm nguy cơ loạn động và hiệu ứng “tiến - thoái”, hoặc đôi khi là liệu pháp đơn, dùng cho người bệnh trẻ tuổi).

Apomorphin (để chẩn đoán cũng như chống lại những dao động vận động “tiến - thoái”).

Thuốc ức chế monoamin oxydase: *Selegilin*, để phong bế MAO-B là enzym cần thiết phân giải dopamin trong hệ thần kinh trung ương. Selegilin kéo dài nửa đời của dopamin và làm giảm nhu cầu về levodopa.

Amantadin, không có hiệu quả với mọi người bệnh. Những thuốc chống tiết acetylcholin, không được khuyên dùng trong điều trị thường quy bệnh Parkinson.

Thông tin qui chế

Carbidopa-levodopa 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

Cloteks; Stalevo; Syndopa 275; Tidomet forte; Vedilma; Wendica.

CARBIMAZOL

Tên chung quốc tế: Carbimazole.

Mã ATC: H03BB01.

Loại thuốc: Thuốc kháng giáp, dẫn chất thioimidazol.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 5 mg, 10 mg và 20 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Carbimazole là một thuốc kháng giáp, dẫn chất thioimidazol (imidazol có lưu huỳnh). Trong cơ thể, carbimazole bị chuyển hóa nhanh và hoàn toàn thành thiamazole. Vì vậy, cơ chế tác dụng của carbimazole cũng là cơ chế của thiamazole. Thuốc ức chế tổng hợp hormon giáp bằng cách ngăn cản iod gắn vào gốc tyrosyl của thyroglobulin và cũng ức chế sự kết hợp hai gốc iodotyrosyl thành iodothyronin. Thuốc không ức chế tác dụng của hormon giáp đã hình thành trong tuyến giáp hoặc có trong tuần hoàn, không ức chế giải phóng hormon giáp, cũng không ảnh hưởng đến hiệu quả của hormon giáp đưa từ ngoài vào. Do đó, carbimazole không có tác dụng trong nhiễm độc do dùng quá liều hormon giáp.

Nếu tuyến giáp có một nồng độ iod tương đối cao (do dùng iod từ trước hoặc do dùng iod phóng xạ với mục đích chẩn đoán), cơ thể sẽ đáp ứng chậm với thuốc.

Carbimazole không chữa được nguyên nhân gây ra cường giáp và thường không được dùng kéo dài để điều trị cường giáp.

Nếu dùng carbimazole liều quá cao và thời gian dùng quá dài, dễ gây giảm năng giáp. Nồng độ hormon 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 giáp đã trở về bình thường, phải dùng liều thấp vừa phải, để chỉ ức chế sản xuất hormon giáp ở một mức độ nhất định, hoặc kết hợp dùng hormon giáp tổng hợp như levothyroxin, để tuyến yên không tăng tiết TSH.

Khác với thuốc kháng giáp thuộc dẫn chất thiouracil (benzylthiouracil, propylthiouracil, methylthiouracil), carbimazole không ức chế sự khử iod của thyroxin ở ngoại vi thành triiodothyronin (tác dụng của triiodothyronin mạnh hơn nhiều so với thyroxin). Do đó, trong cơn nhiễm độc giáp propylthiouracil thường được ưu dùng hơn.

Dược động học

Hấp thu: Carbimazole hấp thu nhanh (15 - 30 phút) qua đường tiêu hóa sau khi uống. Trong cơ thể, carbimazole được chuyển hóa nhanh và hoàn toàn thành thiamazole. Trong máu, thường chỉ xác định được thiamazole, không xác định được carbimazole. Do đó, được động học của carbimazole chỉ khác thiamazole ở giai đoạn chuyển từ carbimazole thành thiamazole. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 1 - 2 giờ sau khi uống.

Phân bố: Thuốc tập trung nhiều vào tuyến giáp. Thể tích phân bố là 40 lít. Thuốc liên kết với protein trong huyết tương không đáng kể. Thiamazole (chất chuyển hóa có hoạt tính của carbimazole) qua được hàng rào nhau thai và tiết được vào sữa mẹ với nồng độ bằng nồng độ trong huyết tương của mẹ.

Chuyển hóa: Thuốc được chuyển hóa chủ yếu qua gan. Nửa đời thải trừ khoảng 3 - 6 giờ. Nửa đời thải trừ có thể tăng khi bị suy gan hoặc suy thận.

Thải trừ: Thuốc được thải trừ qua nước tiểu khoảng 80% liều dùng dưới dạng các chất chuyển hoá, khoảng 7% ở dạng thiamazole; không thấy dạng carbimazole.

Chỉ định (giống như thiamazole)

Điều trị triệu chứng cường giáp (kể cả bệnh Graves-Basedow).

Điều trị trước khi phẫu thuật tuyến giáp do cường giáp, cho tới khi chuyển hóa cơ bản bình thường, để đề phòng cơn nhiễm độc giáp có thể xảy ra khi cắt bỏ tuyến giáp bán phần.

Điều trị hỗ trợ trước và trong khi điều trị iod phóng xạ (^{131}I) cho tới khi liệu pháp này có tác dụng loại bỏ tuyến giáp.

Điều trị con nhiễm độc giáp (propylthiouracil thường được chỉ định hơn) trước khi dùng liệu pháp iodid. Thường dùng đồng thời với một thuốc chẹn beta, đặc biệt khi có các triệu chứng tim mạch (ví dụ, nhịp tim nhanh).

Chống chỉ định

Ung thư tuyến giáp phụ thuộc TSH.

Suy tụy, giảm bạch cầu nặng.

Suy gan nặng.

Mẫn cảm với carbimazole hoặc các dẫn chất thioimidazol như thiamazole.

Thận trọng

Phải có thầy thuốc chuyên khoa chỉ định sử dụng và theo dõi trong suốt quá trình điều trị.

Cần theo dõi số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu, chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị và hàng tuần trong 6 tháng đầu điều trị vì có thể xảy ra suy tụy, giảm bạch cầu nặng, nhất là người bệnh cao tuổi hoặc dùng liều từ 40 mg mỗi ngày trở lên.

Theo dõi thời gian prothrombin trước và trong quá trình điều trị nếu thấy xuất huyết, đặc biệt là trước phẫu thuật.

Phải hết sức thận trọng khi dùng carbimazole cho người đang dùng các thuốc đã biết là dễ gây mất bạch cầu hạt.

Dùng thuốc kháng giáp liều quá cao có thể gây ra giảm năng giáp và bướu giáp.

Có khả năng xảy ra mẫn cảm chéo giữa các thuốc kháng giáp (khoảng 50%). Vì vậy, cần lưu ý khi thay đổi thuốc.

Thời kỳ mang thai

Dạng chuyển hóa còn hoạt tính của carbimazole là thiamazole qua được 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/hại 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 carbimazol, 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 của thai kỳ. Tăng năng giáp có thể giảm ở người mẹ khi thai phát triển nên ở một số người có thể giảm liều carbimazol, có khi ngừng điều trị trong 2 - 3 tháng 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 carbimazol một cách vô ích, gây thêm tác hại cho mẹ và thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Thiamazol là chất chuyển hóa của carbimazol bài tiết được vào sữa mẹ, có thể gây tai biến cho trẻ, vì nồng độ thiamazol trong huyết thanh và sữa mẹ gần bằng nhau. Nếu mẹ cần sử dụng thuốc thì phải dùng liều thấp nhất có tác dụng và phải sau khi uống thuốc được 4 giờ mới cho con bú.

Một nghiên cứu dùng liều mỗi ngày 15 mg carbimazol, hoặc 10 mg thiamazol, hoặc 150 mg propylthiouracil, và cho trẻ bú sau khi uống thuốc 4 giờ, chưa thấy tác hại cho trẻ. Chắc chắn hơn, nếu mẹ dùng thuốc thì không cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tỷ lệ chung tác dụng không mong muốn là 2 - 14%, nặng dưới 1%. Tai biến xảy ra phụ thuộc vào liều dùng và thường xảy ra trong 6 - 8 tuần đầu tiên.

Thường gặp, ADR > 1/100

Da: Dị ứng, ban da, ngứa (2 - 4%).

Tiêu hoá: Buồn nôn, nôn, rối loạn tiêu hoá.

Máu: Giảm bạch cầu thường nhẹ và vừa. Nhưng khoảng 10% người bệnh cường giáp không điều trị, bạch cầu thường cũng giảm còn dưới 4 000/mm³.

Toàn thân: Nhức đầu, sốt vừa và thoáng qua.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Suy tuý, mất bạch cầu hạt (0,03%, có tài liệu 0,7%) với các biểu hiện sốt nặng, ớn lạnh, nhiễm khuẩn họng, ho, đau miệng, giọng khản. Thường xảy ra nhiều hơn đối với người bệnh cao tuổi hoặc dùng liều cao. Giảm prothrombin huyết, gây thiếu máu tiêu huyết.

Cơ xương khớp: Đau khớp, viêm khớp, đau cơ.

Da: Rụng tóc, hội chứng kiệu lupus ban đỏ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Gan: Vàng da ứ mật, viêm gan.

Thận: Viêm cầu thận.

Toàn thân: Nhức đầu, sốt nhẹ, mất vị giác, ứ tai, giảm thính lực.

Chuyển hoá: Dùng liều cao và kéo dài có thể gây giảm năng giáp, tăng thể tích bướu giáp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi thấy đau họng, nhiễm khuẩn, ban da, sốt, ớn lạnh, người bệnh phải đến thầy thuốc kiểm tra huyết học. Nếu thấy mất bạch cầu hạt, suy tuý, phải ngừng điều trị, chăm sóc, điều trị triệu chứng và có thể phải truyền máu.

Vàng da ứ mật, viêm gan thường hiếm; nhưng nếu xảy ra, phải ngừng thuốc ngay, vì đã thấy có tử vong.

Đau cơ nhiều, phải xét nghiệm creatin phosphokinase; nếu tăng nhiều, phải giảm liều hoặc ngừng thuốc.

Khi có độc tính với tai, phải ngừng carbimazol và thay bằng benzylthiouracil hoặc propylthiouracil.

Ban ngứa, dị ứng, có thể khắc phục bằng cách dùng thuốc kháng histamin mà không cần ngừng thuốc. Có thể thay carbimazol bằng thuốc thiouracil kháng giáp.

Liều lượng và cách dùng

Carbimazol có tác dụng ngăn chặn quá trình tổng hợp hormon giáp, giảm lượng hormon giáp vào tuần hoàn, do đó, làm giảm tình trạng nhiễm độc giáp.

Carbimazol không thể điều trị được nguyên nhân gây cường giáp. Vì vậy, nếu sau khi dùng thuốc được 12 đến 18 tháng (thường dưới 24 tháng) mà tình trạng nhiễm độc giáp vẫn còn thì phải cắt bỏ giáp hoặc dùng iod phóng xạ.

Người lớn:

Liều khởi đầu tùy thuộc vào tình trạng bệnh. Thông thường, với người lớn là 15 - 40 mg, có thể dùng đến 60 mg mỗi ngày, tùy theo cường giáp nhẹ, vừa hoặc nặng. Thường chia làm 3 lần uống, cách nhau 8 giờ vào bữa ăn. Nhưng cũng có thể dùng 1 - 2 lần trong ngày.

Carbimazol thường cải thiện được triệu chứng bệnh sau 1 - 3 tuần, và chức năng tuyến giáp sẽ trở lại bình thường sau 1 - 2 tháng. Khi hoạt động tuyến giáp của người bệnh trở về bình thường thì giảm liều dần, cho đến liều thấp nhất mà vẫn giữ được chức năng tuyến giáp bình thường. Thông thường, liều duy trì là 5 - 15 mg mỗi ngày tùy theo người bệnh.

Khi điều chỉnh để được liều duy trì, cần chú ý: Nếu dùng liều duy trì thấp quá, cường giáp lại xuất hiện hoặc tiến triển nặng lên; nếu liều duy trì cao quá, sẽ làm giảm năng giáp, tăng TSH, tăng thể tích bướu giáp.

Thời gian điều trị thường là 12 - 18 tháng.

Trẻ em:

Trẻ sơ sinh cho đến 12 tuổi dùng liều khởi đầu 0,25 mg/kg mỗi lần, ngày 3 lần. Trẻ 12 - 18 tuổi có thể dùng liều khởi đầu 10 mg mỗi lần, ngày 3 lần. Sau đó điều chỉnh liều tùy theo đáp ứng lâm sàng, có thể dùng liều cao hơn trong trường hợp nhiễm độc giáp nặng. Sau một thời gian điều trị, khi thấy các biểu hiện lâm sàng giảm, xác định hàm lượng các hormon giáp, nếu thấy bình thường thì có thể ngừng thuốc. Nếu sau khi ngừng thuốc mà bệnh tái phát, phải dùng thuốc trở lại, hoặc điều trị bằng phương pháp khác.

Tương tác thuốc

Với aminophylin, oxtriphyllin, theophyllin, glycosid trợ tim, thuốc chẹn beta: Khi cường giáp, sự chuyển hóa các thuốc này tăng lên. Dùng carbimazol, 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 carbimazol, vì vậy phải dùng tăng liều carbimazol (amiodaron có 37% iod).

Với thuốc chống đông dẫn chất coumarin hoặc indandion: Carbimazol có thể làm giảm prothrombin huyết, nên làm tăng tác dụng của các thuốc chống đông uống. Do đó, cần điều chỉnh liều thuốc chống đông dựa vào thời gian prothrombin.

Iod phóng xạ ^{131}I : Thuốc kháng giáp có thể làm tuyến giáp giảm hấp thu ^{131}I . Hấp thu ^{131}I có thể tăng trở lại sau khi ngừng đột ngột thuốc kháng giáp 5 ngày.

Độ ổn định và bảo quản

Viên carbimazol được để trong bao bì kín, bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh ẩm và tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Dùng liều cao và kéo dài carbimazol sẽ gây ra rất nhiều tai biến như đã nêu ở phần tác dụng không mong muốn, nhưng mức độ

năng hơn. Nghiêm trọng nhất là suy tụy, mất bạch cầu hạt; đặc biệt là có thể dẫn đến tăng TSH, giảm năng tuyến giáp, tăng thể tích bướu giáp.

Cần chăm sóc bằng các biện pháp y tế, điều trị triệu chứng, có thể phải dùng kháng sinh hoặc corticoid, truyền máu nếu suy tụy và giảm bạch cầu nặng.

Thông tin quy chế

Carbimazol 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

Bimaz; Carberoid; Carbinom; Gomatop; Navacarzol; Thycar.

CARBOPLATIN

Tên chung quốc tế: Carboplatin.

Mã ATC: L01XA02.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, hợp chất có platin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ 50 mg, 150 mg và 450 mg bột đông khô màu trắng đã tiệt khuẩn. Mỗi lọ có thêm cùng khối lượng manitol, kèm ống dung môi để pha thành dung dịch 1%.

Lọ dung dịch 50 mg/5 ml, 150 mg/45 ml, 450 mg/45 ml, 600 mg/60 ml, dung dịch 10 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Carboplatin (cũng giống cisplatin) có tác dụng độc tế bào, chống ung thư và thuộc loại chất alkyl hoá. Carboplatin tạo thành liên kết chéo ở trong cùng một sợi hoặc giữa hai sợi của phân tử ADN, làm thay đổi cấu trúc của ADN, nên ức chế sự tổng hợp ADN. Thuốc không có tác dụng đặc hiệu trên một pha nào của chu kỳ phân chia tế bào.

Cũng giống như cisplatin, carboplatin cần phải được hoạt hóa trước khi có tác dụng chống ung thư, thông qua phản ứng thủy phân. Carboplatin là một hợp chất ổn định hơn và được hoạt hóa chậm hơn cisplatin. Để có mức độ gắn với ADN tương đương, cần phải có nồng độ carboplatin cao hơn cisplatin.

Giữa carboplatin và cisplatin có một mức độ kháng chéo cao. Tuy vậy, một số u kháng cisplatin lại có thể đáp ứng với carboplatin. Về mặt lâm sàng, carboplatin được dung nạp tương đối tốt. So với cisplatin, carboplatin có tác dụng tương tự đối với một số ung thư (buồng trứng, phổi, đầu - cổ), nhưng lại kém tác dụng hơn đối với ung thư tinh hoàn. Carboplatin thường được ưa dùng đối với người bệnh bị suy thận, hoặc có nguy cơ cao bị nhiễm độc tai hoặc thần kinh; còn cisplatin lại thường được ưa dùng cho người bệnh có chức năng tủy xương bị suy giảm, có nguy cơ cao bị nhiễm khuẩn huyết, hoặc cần phải điều trị chong đồng máu.

Dược động học

Sau khi truyền tĩnh mạch một liều duy nhất carboplatin cho người lớn bị ung thư, carboplatin, platin toàn phần và platin siêu lọc, đạt đến nồng độ đỉnh ngay. Nếu truyền tĩnh mạch một liều 290 - 370 mg/m² trong thời gian 30 - 40 phút cho người bệnh ung thư có chức năng thận bình thường, nồng độ đỉnh của carboplatin, platin toàn phần và platin siêu lọc, trong huyết tương gần như không thay đổi trong 6 giờ đầu.

Nếu dùng liều từ 20 - 500 mg/m², nồng độ đỉnh carboplatin, platin tự do (được chuyển hóa từ carboplatin) và AUC trong huyết tương tỷ lệ thuận với liều dùng.

Khi tiêm nhỏ giọt vào màng bụng, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 2 - 4 giờ và khoảng 60% liều dùng vào được tuần hoàn. Tuy nồng độ đỉnh platin siêu lọc trong dịch màng bụng vượt rõ nồng độ trong huyết tương, nhưng lượng platin từ màng bụng vào mô của u bị hạn chế.

Sau khi tiêm truyền tĩnh mạch, carboplatin và các dẫn xuất chứa platin do carboplatin chuyển hóa sinh ra được phân bố rộng vào các mô và dịch cơ thể. Carboplatin không gắn vào protein huyết tương nhưng các dẫn xuất chứa platin gắn vào protein của mô và của huyết tương. Nồng độ cao nhất ở thận, gan, da và mô có u; nồng độ thấp ở mờ và não. Platin được phân bố vào hồng cầu, với nồng độ tối đa là 2,5 micromol/lít, đạt được sau 6 giờ truyền tĩnh mạch liều carboplatin 290 - 370 mg/m².

Nửa đời carboplatin trong huyết tương là 1 - 2 giờ.

Sau khi tiêm truyền tĩnh mạch carboplatin, nồng độ carboplatin và platin siêu lọc (gồm carboplatin và chất chuyển hóa của carboplatin không liên kết với protein) trong huyết tương giảm đi theo 2 pha. Trước hết là pha từ huyết tương vào mô, nên nồng độ carboplatin giảm nhanh. Sau đó, do carboplatin bị thải trừ khỏi huyết tương, nên nồng độ giảm xuống, làm cho carboplatin lại từ mô vào huyết tương. Vì vậy, trong pha này, nồng độ carboplatin giảm chậm.

Ở người ung thư có chức năng thận bình thường, nửa đời của pha đầu là 2 - 3 giờ; còn nửa đời của carboplatin trong huyết tương của pha 2, kéo dài 4 - 6 ngày. Sau 4 tuần, vẫn còn thấy một lượng nhỏ platin trong huyết tương.

Carboplatin và các chất chuyển hóa được thải trừ chủ yếu qua việc lọc ở tiểu cầu thận và bài xuất qua nước tiểu. Ở người bệnh ung thư có chức năng thận bình thường, khoảng 65% liều carboplatin tiêm tĩnh mạch được thải trừ qua nước tiểu sau 12 giờ và 71% sau 24 giờ. Carboplatin (cũng như carboplatin siêu lọc) được loại bỏ nhiều bằng lọc máu.

Chỉ định

Ung thư buồng trứng (từ giai đoạn Ic đến IV, sau phẫu thuật; tái phát, di căn sau điều trị), ung thư phổi (cả ung thư phổi tế bào nhô, cả ung thư phổi không tế bào nhô), ung thư đầu và cổ, u Wilms, u não, u nguyên bào thần kinh, ung thư tinh hoàn, ung thư bàng quang, u nguyên bào võng mạc tiền triển và tái phát ở trẻ em.

Chống chỉ định

Đi ứng với carboplatin, cisplatin, với bất kỳ thành phần nào của thuốc, với thuốc có platin hoặc manitol.

Suy tụy nặng, suy thận nặng.

Phụ nữ mang thai hoặc thời kỳ cho con bú (xem thêm ở dưới).

Thận trọng

Carboplatin là thuốc rất độc và có chỉ số điều trị thấp. Đáp ứng điều trị thường không xảy ra nếu không có biểu hiện độc. Vì vậy, thuốc chỉ được dùng dưới sự theo dõi chặt chẽ của thầy thuốc chuyên khoa ung thư, và phải có các phương tiện để xử lý các tai biến do phản ứng phản vệ có thể xảy ra (oxy, epinephrin, corticosteroid, thuốc kháng histamin...).

Phải xét nghiệm huyết học hàng tuần, vì thuốc dễ gây suy tụy. Bạch cầu giảm dễ dẫn đến nhiễm khuẩn, tiêu cầu giảm dễ dẫn đến xuất huyết. Người trước đây đã dùng thuốc ức chế tủy xương, hoặc đã được xạ trị, hoặc bị suy thận rất dễ bị suy tụy.

Phải theo dõi chặt chẽ chức năng thận qua xác định độ thanh thải creatinin. Nếu suy thận nặng thì không được dùng carboplatin.

Đối với người cao tuổi (trên 65 tuổi), carboplatin dễ gây độc thận, gây ra bệnh thần kinh ngoại biên, suy thận và suy tụy hơn người trẻ.

Số lượng trẻ em dùng thuốc còn ít, nhưng qua theo dõi, cũng thấy tai biến xảy ra như người lớn.

Thời kỳ mang thai

Carboplatin gây độc cho thai. Vì vậy, về nguyên tắc, không được dùng cho người mang thai. Tuy nhiên, nếu người bệnh bị đe dọa đến tính mạng, mà các phương pháp điều trị khác đều không có hiệu quả, thì cũng có thể dùng.

Người bệnh dùng carboplatin phải có biện pháp tránh thai. Phải thông báo cho người mang thai dùng thuốc và người đang dùng thuốc mà có thai biết là carboplatin gây độc nặng trên thai.

Thời kỳ cho con bú

Hiện chưa biết là thuốc có tiết được vào sữa mẹ hay không, nhưng đã biết thuốc gây độc hại nặng cho trẻ, nên nếu người mẹ dùng thuốc thì phải ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Carboplatin thường gây ra các tai biến rất nặng. Suy tủy xương là tai biến quan trọng nhất hạn chế việc sử dụng thuốc, thường dễ xảy ra ở người trước đó đã dùng thuốc chống ung thư (thí dụ cisplatin) hoặc xạ trị hoặc suy thận. Ngoài ra, các tai biến về tiêu hoá, thần kinh, mắt, tai và thận cũng khá phổ biến. Mức độ tác dụng phụ xảy ra phụ thuộc vào liều lượng thuốc, cách dùng thuốc đơn thuần hay phối hợp, chức năng gan, thận và cơ địa của người bệnh.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, khó chịu.

Máu: Suy tủy xương: Đầu tiên là giảm tiểu cầu, rồi đến giảm bạch cầu, thiếu máu (70 - 90%), dễ bị xuất huyết.

Tiêu hoá: Buồn nôn và nôn (80 - 90%); đau bụng, ỉa chảy, táo bón, loét tiêu hóa do thuốc.

Thần kinh: Gồm dị cảm đầu chi, rung giật cơ, yếu cơ, mất vị giác, chuột rút, co giật. Độc thần kinh trung ương; độc thần kinh ngoại biên; đau chỗ u, đau người; suy nhược.

Tai: Giảm thính lực, ù tai.

Thận: Tăng creatinin - máu, giảm hệ số thanh lọc creatinin.

Gan: Tăng bilirubin, AST, phosphatase kiềm.

Điện giải: Giảm natri huyết, magiê huyết, calci huyết và kali huyết.

Niệu - sinh dục: Hoại tử hoặc thoái hóa ống thận, phù kẽ.

Dị ứng: Mẩn cảm, ban da, mày đay, ngứa.

Rụng tóc: Thường xảy ra khi phối hợp với cyclophosphamid.

Chỗ tiêm: Đỏ, phồng, đau. Có thể hoại tử nếu tiêm thuốc ra ngoài mạch.

Ít và hiếm gặp, ADR < 1/100

Toàn thân: Chán ăn, phản ứng phản vệ.

Tim - mạch: Độc với tim nặng (suy tim) có thể dẫn đến tử vong, nhưng không rõ có phải do carboplatin hay không; tai biến mạch não, tắc động mạch, hội chứng tăng urê huyết, tan huyết, rối loạn huyết áp.

Hô hấp: Co thắt phế quản.

Mắt: Giảm thị lực ở các mức độ khác nhau, nhưng hồi phục được sau khi đã ngừng thuốc.

Khối u thứ phát

Trên đây là tai biến khi dùng carboplatin đơn độc. Khi dùng phối hợp với các thuốc khác (ví dụ với cyclophosphamid trong điều trị ung thư buồng trứng tiền triền), tỷ lệ và mức độ tai biến cao hơn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phản ứng phản vệ thường xuất hiện trong vòng vài phút sau khi dùng carboplatin. Khắc phục bằng cách tiêm tĩnh mạch epinephrin, corticosteroid và thuốc kháng histamin.

Khi bị suy tủy, phải ngừng thuốc cho đến khi bạch cầu trung tính

vượt quá $2\ 000/\text{mm}^3$ và tiểu cầu vượt quá $100\ 000/\text{mm}^3$ mới được dùng lại thuốc. Điều trị triệu chứng. Dùng kháng sinh nếu bị nhiễm khuẩn; truyền máu, truyền khói tiểu cầu nếu bị xuất huyết nặng. Dùng các yếu tố kích thích tăng bạch cầu hạt, tăng hồng cầu như filgrastim, erythropoietin.

Nôn thường xảy ra sau khi dùng thuốc 6 - 12 giờ (có khi sau 24 giờ). Đèn hạn chế nôn, nên dùng trước thuốc chống nôn loại úc chế chọn lọc thụ thể serotonin (như granisetron, ondansetron) hoặc cisaprid, metoclopramide.

Các tai biến khác, nếu nặng, phải ngừng thuốc, cho đến khi phục hồi gần bình thường mới dùng thuốc trở lại.

Liều lượng và cách dùng

Pha thuốc và sử dụng:

Carboplatin thường được truyền tĩnh mạch trong 15 phút hoặc lâu hơn. Có thể truyền liên tục trong 24 giờ. Cũng có thể tiêm màng bụng. Kim tiêm, bơm tiêm, ống thông, dụng cụ tiêm truyền không được có nhôm. Nếu có nhôm, thuốc sẽ bị hỏng.

Phải rất thận trọng khi pha thuốc và khi thao tác với thuốc, không được để thuốc dây bắn lên da. Thuốc bắn vào mắt có thể bị mù. Khi pha, thêm 5, 15 hoặc 45 ml nước cất tiêm, dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% vào các lọ 50 mg, 150 mg hoặc 450 mg để được dung dịch 10 mg/ml. Các dung dịch này, có thể được tiêm truyền trực tiếp hoặc pha loãng thêm với dung dịch tiêm glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% đến nồng độ 0,5 mg/ml.

Trước khi dùng, phải kiểm tra bằng mắt thường, xem thuốc có vẫn đục hoặc biến màu không. Nếu có, phải bỏ đi, không được dùng. Phải tiêm thuốc vào trong mạch máu. Nếu tiêm ra ngoài mạch, có thể bị hoại tử.

Liều dùng:

Liều dùng của carboplatin phải dựa vào đáp ứng lâm sàng, sự dung nạp thuốc và độc tính, sao cho có kết quả điều trị tối ưu với tác dụng có hại ít nhất.

Liều khởi đầu phải dựa vào diện tích cơ thể, và phải tính toán dựa vào chức năng thận.

Liều thường dùng từ 300 - 450 mg/m².

Hoặc tính tổng liều theo công thức sau (công thức Chatelut):

Tổng liều (mg) = AUC đích (mg/ml/phút) × Cl_{carboplatin} (ml/phút).

Trong đó, độ thanh thải Cl_{carboplatin} được tính như sau:

Đối với nam:

$$\text{Cl}_{\text{carboplatin}} (\text{ml/phút}) = (0,134 \times P) + \frac{218 \times P \times (1 - 0,00457 \times T)}{C_{cr}}$$

Đối với nữ:

$$\text{Cl}_{\text{carboplatin}} (\text{ml/phút}) = (0,134 \times P) + \frac{0,686 [218 \times P \times (1 - 0,00457 \times T)]}{C_{cr}}$$

Trong đó:

P là cân nặng (kg)

T là tuổi bệnh nhân (năm)

C_{cr} là nồng độ creatinin huyết thanh (micromol/lít)

AUC đích diễn hình từ 5 - 7 mg/ml/phút tùy thuộc vào điều trị trước đó và các thuốc dùng phối hợp hoặc xạ trị. Khi dùng carboplatin đơn độc, trị số này là 5 (4 - 6) mg/ml/phút nếu trước đây đã dùng hóa trị liệu và là 7 (6 - 8) mg/ml/phút nếu trước đây chưa dùng hóa trị liệu.

Chú ý: Liều tính theo công thức trên được tính bằng mg chứ không phải mg/m². Không áp dụng công thức này để tính liều cho trẻ em hoặc người được lọc máu.

Tổng liều cao có thể dùng tới 1 600 mg/m² chia liều trong vài ngày,

được sử dụng trong hóa trị liệu liều cao kết hợp với truyền tế bào gốc. Dùng liều lặp lại phải sau ít nhất 4 tuần trở lên. Chỉ dùng khi các thông số huyết học đã phục hồi ở mức chấp nhận được. Phải chuẩn bị sẵn sàng các phương tiện để xử lý các tai biến có thể xảy ra. Khi kết hợp với thuốc khác, phải có phác đồ cụ thể liều lượng của mỗi thuốc và trình tự dùng các thuốc.

Ung thư buồng trứng

Để điều trị ung thư buồng trứng tiền triền (giai đoạn III và giai đoạn IV), cần phối hợp với thuốc khác (ví dụ cyclophosphamid). Liều khởi đầu carboplatin cho người lớn là 300 mg/m^2 . Liều dùng cho lần sau phải điều chỉnh tuỳ theo mức giảm các huyết cầu trong lần điều trị trước, và chỉ dùng khi các huyết cầu đã trở về giới hạn chấp nhận được. Ngoài ra, liều carboplatin còn phải tính toán dựa vào chức năng thận (xem ở dưới). Dùng liều lần sau, phải sau 4 tuần, hoặc lâu hơn nếu độc tính trên máu phục hồi chậm. Tổng một đợt điều trị là 6 lần.

Khi dùng carboplatin đơn độc để điều trị ung thư buồng trứng tái phát, liều khởi đầu là 360 mg/m^2 , 4 tuần một lần (hoặc lâu hơn, nếu độc tính trên máu phục hồi chậm). Chỉ dùng lại carboplatin, nếu số lượng huyết cầu đã trở về giới hạn chấp nhận được. Điều chỉnh liều, tùy theo mức độ giảm huyết cầu trong lần dùng trước.

Nếu người bệnh không bị độc tính với máu đáng kể (trên $100\,000/\text{mm}^3$ với tiểu cầu và trên $2\,000/\text{mm}^3$ với bạch cầu) trong lần dùng thuốc trước, thì lần này, dù dùng carboplatin đơn độc hay phối hợp, cũng nên tăng liều carboplatin lên 25%.

Đối với người bệnh có độc tính trên máu ở mức nhẹ đến vừa (tiểu cầu $50\,000/\text{mm}^3$ - $100\,000/\text{mm}^3$ và bạch cầu trung tính 500 - $2\,000/\text{mm}^3$) thì liều dùng lần sau bằng liều lần trước.

Đối với người bệnh có độc tính trên máu ở mức vừa đến nặng (tiểu cầu dưới $50\,000/\text{mm}^3$ và bạch cầu trung tính dưới $500/\text{mm}^3$) ở lần trước, thì lần này giảm liều đi 25%.

Nếu sau 2 lần giảm, liều chỉ còn bằng 50% liều ban đầu mà vẫn giảm các huyết cầu từ vừa đến nặng, có thể thay carboplatin bằng cisplatin, vì cisplatin có độc tính trên tuy xương thấp hơn carboplatin.

Các loại ung thư khác đã nêu ở phần chỉ định

Liều carboplatin dùng điều trị các loại ung thư khác cũng tương tự như ung thư buồng trứng. Tuy nhiên, liều khởi đầu đã có người dùng đến 400 mg/m^2 .

Liều cho người suy thận

Người bệnh có độ thanh thải creatinin dưới 60 ml/phút có nguy cơ suy tủy cao; vì thế, cần giảm liều. Nếu độ thanh thải creatinin là 41 - 59 ml/phút , liều khởi đầu là 250 mg/m^2 . Nếu độ thanh thải 16 - 40 ml/phút , liều khởi đầu là 200 mg/m^2 .

Liều dùng lần sau cũng phải được điều chỉnh tùy theo sự dung nạp, đáp ứng điều trị và mức độ suy tủy.

Liều trẻ em: Với hiểu biết hiện nay, không thể khuyến cáo một liều đặc biệt nào để dùng cho trẻ em.

Tương tác thuốc

Dùng phối hợp với thuốc khác cũng gây suy tủy hoặc xạ trị sẽ làm tăng độc tính trên máu. Vì vậy, nếu người bệnh dùng thuốc phối hợp, phải theo dõi thật thận trọng. Liều dùng và thời gian dùng phải điều chỉnh sao cho độc tính ở mức chấp nhận được. Ngoài ra, độc tính trên máu cũng nặng hơn ở những người đã dùng thuốc chống ung thư trước đó. Khi phối hợp với cyclophosphamid, độc tính trên máu (gây suy tủy), độc tính trên tiêu hoá, thần kinh, trên thính giác và thị giác đều tăng lên nhiều.

Bản thân carboplatin cũng gây độc với thận, nhưng khả năng gây độc chỉ từ nhẹ đến vừa phải. Nếu phối hợp với aminoglycosid hoặc thuốc cũng gây độc cho thận sẽ làm tăng mạnh độc tính trên thận và thính giác. Nếu phải phối hợp, cần rất thận trọng.

Khi được dùng phối hợp, các thuốc có tác dụng độc lên thính giác (aminoglycosid, furosemid, ifosfamid) sẽ làm tăng tác dụng độc trên thính giác của carboplatin.

Dùng phối hợp carboplatin với các thuốc khác gây nôn sẽ làm tăng nôn. Warfarin: Tăng tác dụng dễ gây chảy máu khi phối hợp với carboplatin.

Phenytoin: Nồng độ phenytoin có thể giảm khi dùng đồng thời với carboplatin.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc bột carboplatin đựng trong lọ kín, tránh ánh sáng, bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30°C .

Bột carboplatin pha với nước cất tiêm, dung dịch tiêm glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% thành dung dịch 10 mg/ml (1%) ổn định được 8 giờ ở nhiệt độ 25°C . Dung dịch 1% trong nước cất có pH 5 - 7.

Dung dịch carboplatin trong dung dịch natri clorid 0,9% để ở 25°C , nồng độ giảm 5% sau 24 giờ. Nếu nồng độ natri clorid thấp hơn, nồng độ carboplatin giảm ít hơn. Nếu pha trong glucose 5%, carboplatin ổn định trong 24 giờ.

Dung dịch carboplatin trong glucose 5% ổn định trong 7 ngày ở 25°C , nếu đựng trong túi nhựa PVC và tránh ánh sáng.

Tuy kết quả nghiên cứu bảo quản như đã trình bày ở trên, nhưng dung dịch carboplatin pha ra, nên dùng trong vòng 8 giờ.

Tương ky

Carboplatin phản ứng với nhôm gây kết tủa và làm mất tác dụng. Các kim tiêm, bơm tiêm, ống thông, dụng cụ pha chế và sử dụng thuốc có nhôm không được dùng khi sử dụng carboplatin.

Quá liều và xử trí

Khi dùng quá liều sẽ xuất hiện rất nhiều biểu hiện độc, nặng nhất là suy tủy và độc với gan. Ké đó là độc tính với thận, thần kinh, thính giác, tiêu hoá.

Xử trí:

Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu.

Khi biết là dùng quá liều, trước tiên phải ngừng thuốc.

Điều trị triệu chứng. Các phản ứng quá mẫn (biểu hiện phù mặt, co thắt phế quản, nhịp tim nhanh, huyết áp hạ) nên xử trí bằng tiêm tĩnh mạch epinephrin, corticosteroid, thuốc kháng histamin.

Để chống suy tủy, cần truyền máu, hoặc truyền riêng tiểu cầu, hồng cầu, dùng thuốc kích thích dòng tế bào bạch cầu.

Về nguyên tắc, carboplatin có thể thẩm tách máu được, nhưng còn chưa biết phương pháp này có tăng thải trừ carboplatin được không, vì carboplatin và các chất chuyển hóa của nó ở dạng tự do, không liên kết với protein trong huyết tương, có hàm lượng thấp.

Thông tin qui chế

Carboplatin 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

Carbosin; Carboxtie; DBL Carboplatin; Kemocarb; Megafazin; Placarbo.

CARVEDILOL

Tên chung quốc tế: Carvedilol.

Mã ATC: C07AG02.

Loại thuốc: Thuốc ức chế không chọn lọc thụ thể beta-adrenergic, chống tăng huyết áp, chống đau thắt ngực và suy tim sung huyết.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 3,125 mg; 6,25 mg; 12,5 mg; 25 mg.

Một số chế phẩm giải phóng dược chất có kiểm soát chứa carvedilol phosphat hemihydrat đã được sử dụng.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Carvedilol là một hỗn hợp racemic có tác dụng giãn mạch do chẹn không chọn lọc thụ thể beta-adrenergic, chẹn chọn lọc alpha₁-adrenergic và ở liều cao còn có tác dụng chẹn kênh calci. Carvedilol không có tác dụng nội tại giống giao cảm nhưng có tác dụng vững bền màng tế bào yếu. Ngoài ra, carvedilol còn có tác dụng chống oxy hóa.

Nghiên cứu lâm sàng đã chứng minh khi dùng kết hợp thuốc chẹn thụ thể alpha₁ và beta làm tăng số tim hơi giảm hoặc không thay đổi khi nghỉ ngơi, duy trì phân số tống máu và lưu lượng máu ở thận và ngoại biên.

Dược động học

Carvedilol hấp thu không hoàn toàn ở đường tiêu hóa và bị chuyển hóa mạnh lần đầu qua gan nên khả dụng sinh học tuyệt đối dao động 20 - 25%. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được sau khi uống khoảng 1 - 2 giờ. Nồng độ trong huyết tương tăng tuyến tính với liều, trong phạm vi liều khuyên dùng. Trong máu thuốc gắn vào protein khoảng 98%.

Thể tích phân bố khoảng 2 lít/kg. Độ thanh thải huyết tương bình thường khoảng 590 ml/phút. Thuốc được chuyển hóa mạnh ở gan thông qua CYP 2D6 và CYP 2C9.

Ba chất chuyển hóa đều có hoạt tính chẹn thụ thể beta, nhưng do nồng độ các chất này ở trong máu thấp và tác dụng giãn mạch yếu nên không góp phần đáng kể vào tác dụng của thuốc.

Các chất chuyển hóa thải trừ chủ yếu qua gan và chỉ khoảng 15% liều uống được thải trừ qua thận. Do vậy, không cần chỉnh liều carvedilol ở người suy thận.

Nửa đời thải trừ của carvedilol là 6 - 10 giờ sau khi uống.

Chỉ định

Tăng huyết áp.

Thuốc có thể dùng một mình hoặc kết hợp với thuốc khác, đặc biệt với thuốc lợi tiểu loại thiazid.

Điều trị suy tim: Carvedilol được dùng kết hợp với digoxin, thuốc lợi tiểu và thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin để điều trị suy tim sung huyết vừa đến nặng do thiếu máu cục bộ hoặc bệnh cơ tim, để giảm tiến triển của bệnh (đã được chứng minh bằng tỷ lệ tử vong, thời gian điều trị tim mạch tại bệnh viện, hoặc cần thiết phải điều chỉnh thuốc điều trị suy tim khác).

Dau thắt ngực.

Chống chỉ định

Suy tim cấp.

Suy tim sung huyết mất bù (NYHA độ III - IV) chưa được điều trị với phác đồ chuẩn.

Hen phế quản hoặc bệnh co thắt phế quản (có thể dẫn đến cơn hen).

Sốc do tim, nhịp tim chậm nặng hoặc блок nhĩ - thất độ II hoặc độ III.

Suy gan có triệu chứng, suy gan nặng.

Mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Phải sử dụng thận trọng carvedilol ở người bệnh suy tim sung huyết điều trị với digitalin, thuốc lợi tiểu, hoặc thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin vì hiệp đồng tác dụng gây tụt huyết áp hoặc/ và dẫn truyền nhĩ - thất có thể bị chậm lại.

Phải sử dụng thận trọng ở người bệnh có đái tháo đường không hoặc khó kiểm soát, vì thuốc chẹn thụ thể beta có thể che lấp triệu

chứng giảm glucose huyết.

Phải ngừng điều trị khi thấy xuất hiện dấu hiệu thương tổn gan. Phải sử dụng thận trọng ở người có bệnh động mạch ngoại biên, người bệnh gầy mè, người có hội chứng nhiễm độc giáp.

Nếu người bệnh không dung nạp các thuốc chống tăng huyết áp khác, có thể dùng thận trọng liều rất nhỏ carvedilol cho người tăng huyết áp có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

Tránh ngừng thuốc đột ngột, phải ngừng thuốc trong thời gian 1 - 2 tuần.

Phải cân nhắc nguy cơ loạn nhịp tim, nếu dùng carvedilol đồng thời với người thuốc mê. Phải cân nhắc nguy cơ nếu kết hợp carvedilol với thuốc chống loạn nhịp tim nhóm I.

Chưa xác định được tính an toàn và hiệu lực của carvedilol ở trẻ em.

Thời kỳ mang thai

Carvedilol đã gây tác hại lâm sàng trên thai. Chỉ dùng thuốc này trong thời kỳ mang thai nếu lợi ích mong đợi lớn hơn nguy cơ có thể xảy ra và như thường lệ, không dùng trong ba tháng cuối của thời kỳ mang thai hoặc gần lúc đẻ.

Tác dụng không mong muốn đối với thai như nhịp tim chậm, giảm huyết áp, ức chế hô hấp, giảm glucose - máu và giảm thân nhiệt ở trẻ sơ sinh có thể do mang thai đã dùng carvedilol.

Thời kỳ cho con bú

Carvedilol có thể bài tiết vào sữa mẹ. Chưa thấy nguy cơ tác dụng không mong muốn ở trẻ bú mẹ. Tuy nhiên, để phòng các tác dụng không mong muốn có thể xảy ra, người đang cho con bú không nên dùng carvedilol hoặc đang dùng thuốc thì ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Phản ứng tác dụng không mong muốn có tính chất tạm thời và hết sau một thời gian. Đa số tác dụng này xảy ra khi bắt đầu điều trị. Tác dụng không mong muốn liên quan chủ yếu với cơ chế tác dụng được lý và với liều. Thường gặp nhất là chóng mặt (khoảng 10%) và nhức đầu (khoảng 5%).

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Nhức đầu, đau cơ, mệt mỏi, khó thở.

Tuần hoàn: Chóng mặt, hạ huyết áp tư thế.

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1 000

Tuần hoàn: Nhịp tim chậm.

Tiêu hóa: Ỉa chảy, đau bụng.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Tăng tiêu cầu, giảm bạch cầu.

Tuần hoàn: Kém điều hòa tuần hoàn ngoại biên, ngất.

TKTW: Trầm cảm, rối loạn giấc ngủ, dị cảm.

Tiêu hóa: Nôn, táo bón.

Da: Mày đay, ngứa, vảy nến.

Gan: Tăng transaminase gan.

Mắt: Giảm tiết nước mắt, kích ứng.

Hô hấp: Ngạt mũi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể giảm thiểu nguy cơ chậm nhịp tim và tác dụng không mong muốn khác bằng cách bắt đầu điều trị với liều thấp, rồi tăng dần liều, theo dõi cẩn thận số đo huyết áp tâm trương và tàn số tim, và uống carvedilol cùng thức ăn.

Cần giảm liều nếu tàn số mạch giảm xuống dưới 55 chu kỳ mỗi phút. Tránh ngừng thuốc đột ngột.

Người bệnh phải tránh đứng lên đột ngột hoặc đứng yên trong thời gian dài; cần nằm nghỉ nếu thấy chóng mặt hoặc lá đi và hỏi ý kiến thầy thuốc về giảm liều.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Để hạn chế nguy cơ tụt huyết áp thể đứng, carvedilol cần được khuyến cáo uống cùng với thức ăn. Ngoài ra, nhà sản xuất gợi ý biểu hiện giãn mạch ở người bệnh dùng đồng thời thuốc ức chế enzym chuyển có thể giảm bằng cách dùng carvedilol 2 giờ trước khi dùng thuốc ức chế enzym chuyển.

Liều lượng:

Tăng huyết áp: khởi đầu dùng liều dầu tiên 12,5 mg, ngày uống 1 lần; sau 2 ngày tăng lên 25 mg, uống ngày 1 lần. Một cách khác, liều dầu tiên 6,25 mg ngày uống 2 lần, sau 1 đến 2 tuần tăng lên tối 12,5 mg, ngày uống 2 lần. Nếu cần, liều có thể tăng thêm, cách nhau ít nhất 2 tuần, cho tới tối đa 50 mg, ngày uống 1 lần, hoặc chia làm nhiều liều. Đối với người cao tuổi, 12,5 mg ngày uống 1 lần có thể có hiệu quả.

Dau thắt ngực: Khởi dầu dùng liều 12,5 mg, ngày uống 2 lần; sau 2 ngày tăng tối 25 mg, ngày 2 lần.

Suy tim:

Trước khi bắt đầu liệu pháp carvedilol cho suy tim sung huyết, người bệnh phải được điều trị suy tim với phác đồ chuẩn gồm: glycosid trợ tim, thuốc lợi tiểu, và/hoặc thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, phải được ổn định với liều các thuốc đó.

Uống 3,125 mg/ngày 2 lần trong 2 tuần. Sau đó, nếu bệnh nhân dung nạp được liều có thể tăng tối 6,25 mg, ngày uống 2 lần. Có thể tăng liều dần dần sau khoảng cách 2 tuần và tối đa không vượt quá 25 mg, ngày uống 2 lần đối với người bệnh cân nặng dưới 85 kg hoặc suy tim nặng hoặc 50 mg, ngày uống 2 lần đối với người cân nặng trên 85 kg hoặc suy tim nhẹ và trung bình.

Đối với trẻ em tuổi từ 2 đến 18 bị suy tim liều khởi dầu uống 50 µg/kg (tối đa 3,125 mg), ngày uống 2 lần trong 2 tuần. Sau đó, nếu bệnh nhân dung nạp được, liều có thể tăng tối 350 µg/kg (tối đa 25 mg), ngày uống 2 lần.

Bệnh nhân có rối loạn thất trái sau nhồi máu cơ tim, liều khởi dầu 6,25 mg, ngày uống 2 lần, sau 3 - 10 ngày có thể tăng liều 12,5 mg, ngày uống 2 lần và liều cuối cùng có thể dùng 25 mg, ngày uống 2 lần.

Nguy cơ suy tim mắt bù và/hoặc giảm huyết áp nặng cao nhất trong 30 ngày đầu điều trị.

Bệnh cơ tim vô căn: 6,25 - 25 mg/lần, ngày uống 2 lần.

Tương tác thuốc

Rifampicin có thể giảm nồng độ huyết tương của carvedilol tối 70%.

Tác dụng của các thuốc chẹn beta khác giảm khi kết hợp với muối nhôm, barbiturat, muối calci, cholestyramin, colestipol, thuốc chẹn không chọn lọc thụ thể α_1 , penicilin (ampicilin), salicylat, và sulfinpyrazon do giảm khả dụng sinh học và nồng độ huyết tương. Carvedilol có thể tăng tác dụng của thuốc chống đái tháo đường, thuốc chẹn kênh - calci, digoxin.

Tương tác của carvedilol với clonidin có thể dẫn đến tác dụng làm tăng huyết áp và giảm nhịp tim.

Cimetidin làm tăng tác dụng và khả dụng sinh học của carvedilol. Những thuốc khác có khả năng làm tăng nồng độ và tác dụng của carvedilol bao gồm quinidin, fluoxetine, paroxetine, và propafenone vì những thuốc này ức chế CYP2D6.

Carvedilol làm tăng nồng độ digoxin khoảng 20% khi uống cùng một lúc.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén carvedilol ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh ánh sáng và ẩm.

Quá liều và xử trí

Quá liều carvedilol và một số thuốc chẹn thụ thể beta khác thường gây ra tụt huyết áp, chậm nhịp tim, suy tim, sốc tim, ngừng tim. Ngoài ra, carvedilol còn có thể gây ra co thắt phế quản, nôn, lú lẫn, động kinh toàn thể.

Khi có các triệu chứng quá liều bệnh nhân cần phải được nầm đầu thấp và đưa vào khu cấp cứu. Trước hết bệnh nhân phải được rửa dạ dày, sau đó tùy vào dấu hiệu quá liều sẽ tiến hành các bước sau: Nếu nhịp tim rất chậm: Tiêm tĩnh mạch atropin 2 mg.

Hỗ trợ chức năng tim: Tiêm tĩnh mạch glucagon 5 mg nhanh trong 30 giây, tiếp theo dùng dobutamin hoặc isoprenalin hoặc adrenalin dựa trên cân nặng của bệnh nhân.

Nếu nhịp chậm không đáp ứng với thuốc cần phải đặt máy tạo nhịp tạm thời cho bệnh nhân.

Trường hợp xuất hiện dấu hiệu co thắt phế quản cần tiêm tĩnh mạch aminophyllin.

Nếu xuất hiện dấu hiệu động kinh, tiêm tĩnh mạch chàm diazepam hoặc clonazepam.

Trường hợp quá liều có dấu hiệu sốc tim nặng, cần tiếp tục duy trì phác đồ trên trong vòng 7 - 10 giờ.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Cadalol; Carca; Carloten; Carsantin; Carvas; Carvedol; Carvestad; Carvesyl; Carvialob; Carvil 12.5; Cavedil; Cavelol; Conpres; Coryol; Dilatrend; Hytenol; Peruzi; Scodilol; Suncardivas; Syntrend; Talliton; Tecarved; V-Bloc; Vecalol; Vedical; Vycadil 3.125; Wirobar Tab.

CEFACLOR

Tên chung quốc tế: Cefaclor.

Mã ATC: J01DC04.

Loại thuốc: Kháng sinh uống, nhóm cephalosporin thế hệ 2.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dùng dưới dạng cefaclor monohydrat. Liều và hàm lượng biểu thị theo cefaclor khan.

Nang mềm và nang cứng: 250 mg, 500 mg.

Bột hoặc hạt để pha hỗn dịch trong nước, chứa 125 mg/5 ml (75 ml, 150 ml); 187 mg/5 ml (50 ml, 100 ml); 250 mg/5 ml (75 ml, 150 ml); 375 mg/5 ml (50 ml, 100 ml).

Viên nén giải phóng kéo dài: 375 mg, 500 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cefaclor là một kháng sinh cephalosporin uống, bán tổng hợp, thế hệ 2, có tác dụng diệt vi khuẩn đang trong giai đoạn phát triển và phân chia bằng cách ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Thuốc gắn vào các protein gắn với penicilin (Penicillin binding protein, PBP), là các protein tham gia vào thành phần cấu tạo màng tế bào vi khuẩn, đóng vai trò là enzym xúc tác cho giai đoạn cuối cùng của quá trình tổng hợp thành tế bào. Kết quả là thành tế bào được tổng hợp sẽ bị yếu đi và không bền dưới tác động của áp lực thẩm thấu. Ái lực gắn của cefaclor với PBP của các loại khác nhau sẽ quyết định phổ tác dụng của thuốc.

Cũng như các kháng sinh beta-lactam khác, tác dụng diệt khuẩn của cefaclor phụ thuộc vào thời gian. Do vậy, mục tiêu cần đạt của chế độ liều là tối ưu hóa khoảng thời gian phơi nhiễm của vi khuẩn với thuốc. Thời gian nồng độ thuốc trong máu lớn hơn nồng độ

úc chế tối thiểu của kháng sinh với vi khuẩn phân lập ($T > MIC$) là thông số được động học/dược lực học có liên quan chặt chẽ đến hiệu quả điều trị của cefaclor. $T > MIC$ cần đạt ít nhất 40 - 50% khoảng cách giữa hai lần đưa thuốc.

Cefaclor có tác dụng *in vitro* đối với cầu khuẩn Gram dương tương tự cefalexin nhưng có tác dụng mạnh hơn đối với các vi khuẩn Gram âm, đặc biệt với *Haemophilus influenzae* và *Moraxella catarrhalis*, ngay cả với *H. influenzae* và *M. catarrhalis* sinh ra beta lactamase. Tuy nhiên, tác dụng trên tụ cầu sinh beta-lactamase và penicilinase thì yếu hơn cefalexin.

Trên *in vitro*, cefaclor có tác dụng đối với phần lớn các chủng vi khuẩn sau, phân lập được từ người bệnh:

Vi khuẩn hiếu khí Gram dương: *Staphylococcus*, kể cả những chủng sinh ra penicilinase, coagulase dương tính, coagulase âm tính, tuy nhiên có biểu hiện kháng chéo giữa cefaclor và methicilin; *Streptococcus pneumoniae*; *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* tan máu beta nhóm A); *Propionibacterium acnes*; *Corynebacterium diphtheriae*. Vi khuẩn hiếu khí Gram âm: *Moraxella catarrhalis*; *Haemophilus influenzae* (kể cả những chủng sinh ra beta lactamase, kháng ampicilin); *Escherichia coli*; *Proteus mirabilis*; *Klebsiella* spp.; *Citrobacter diversus*; *Neisseria gonorrhoeae*;

Vi khuẩn kỵ khí: *Bacteroides* spp. (ngoại trừ *Bacteroides fragilis* là kháng); các *Peptococcus*; các *Peptostreptococcus*.

Cefaclor không có tác dụng đối với *Pseudomonas* spp. hoặc *Acinobacter* spp., *Staphylococcus* kháng methicilin, tất cả các chủng *Enterococcus* (ví dụ như *Enterococcus faecalis* cũng như phần lớn các chủng *Enterobacter* spp.), *Serratia* spp., *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris* và *Providencia rettgeri*.

Kháng thuốc:

Vi khuẩn kháng lại cefaclor chủ yếu theo cơ chế biến đổi PBP đích, sinh beta lactamase hoặc làm giảm tính thẩm của cefaclor qua màng tế bào vi khuẩn.

Hiện nay, một số chủng vi khuẩn nhạy cảm đã trở nên kháng với cefaclor và các kháng sinh cephalosporin thế hệ 2 khác, đặc biệt là các chủng *Streptococcus pneumoniae* kháng penicilin, các chủng *Klebsiella pneumoniae* và *E. coli* sinh beta-lactamase hoạt động (Extended spectrum beta lactamase, ESBL).

Dược động học

Cefaclor bền vững với acid dịch vị và được hấp thu tốt sau khi uống lúc đói. Với liều 250 mg và 500 mg dạng viên nang uống lúc đói, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương ưng khoảng 7 và 13 microgam/ml, đạt được sau 30 đến 60 phút. Sau khi uống 500 mg viên nén giải phóng kéo dài lúc đói, nồng độ đỉnh trong huyết tương vào khoảng 5,4 microgam/ml, đạt được sau 90 phút. Thức ăn làm chậm hấp thu, nhưng tổng lượng thuốc được hấp thu vẫn không đổi, nồng độ đỉnh chỉ đạt được từ 50% đến 75% nồng độ đỉnh ở người bệnh uống lúc đói và thường xuất hiện muộn hơn từ 45 đến 60 phút. Nửa đời thải trừ của cefaclor trong huyết tương từ 30 đến 60 phút; thời gian này thường kéo dài hơn một chút ở người có chức năng thận giảm. Khoảng 25% cefaclor liên kết với protein huyết tương. Nếu mất chức năng thận hoàn toàn, nửa đời thải trừ kéo dài từ 2,3 đến 2,8 giờ. Nồng độ cefaclor trong huyết thanh vượt quá nồng độ úc chế tối thiểu, đối với phần lớn các vi khuẩn nhạy cảm, ít nhất 4 giờ sau khi uống liều điều trị.

Cefaclor phân bố rộng khắp cơ thể; đi qua nhau thai và bài tiết trong sữa mẹ ở nồng độ thấp. Cefaclor thải trừ nhanh chóng qua thận; tới 85% liều sử dụng được thải trừ qua nước tiểu ở dạng nguyên vẹn trong vòng 8 giờ, phân lớn thải trừ trong 2 giờ đầu ở người có chức năng thận bình thường. Cefaclor đạt nồng độ cao trong nước tiểu trong vòng 8 giờ sau khi uống, trong khoảng 8 giờ này nồng độ đỉnh trong nước tiểu đạt được 600 và 900 microgam/ml sau các liều

sử dụng tương ứng 250 và 500 mg. Probenecid làm chậm bài tiết cefaclor. Một ít cefaclor được đào thải qua thẩm phân máu.

Chỉ định

Các nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và hô hấp dưới mức độ nhẹ và vừa do các vi khuẩn nhạy cảm, đặc biệt sau khi đã dùng các kháng sinh thông thường (do “Chương trình quốc gia chống nhiễm khuẩn hô hấp cấp” khuyến cáo) mà bị thất bại: viêm tai giữa cấp, viêm xoang cấp, viêm họng, viêm amidan tái phát nhiều lần, viêm phế quản cấp có bội nhiễm, viêm phổi, đợt bùng phát của viêm phế quản mãn tính. Đối với viêm họng cấp do *Streptococcus* beta tan máu nhóm A, thuốc được ưu dùng đầu tiên là penicilin V để phòng bệnh thấp tim.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng do các chủng vi khuẩn nhạy cảm (bao gồm viêm thận - bể thận và viêm bàng quang). Không dùng cho trường hợp viêm tuyến tiền liệt vì thuốc khó thẩm vào tổ chức này.

Nhiễm khuẩn da và mô mềm do các chủng *Staphylococcus aureus* nhạy cảm với methicilin và *Streptococcus pyogenes* nhạy cảm.

Chống chỉ định

Người bệnh có tiền sử dị ứng/quá mẫn với cefaclor và kháng sinh nhóm cephalosporin.

Thận trọng

Thận trọng với các người bệnh có tiền sử mẫn cảm với cephalosporin, đặc biệt với cefaclor, hoặc với penicilin, hoặc với các thuốc khác. Người bệnh dị ứng với penicilin có thể mẫn cảm chéo (5 - 10% số trường hợp).

Cefaclor dùng dài ngày có thể gây viêm đại tràng giả mạc do *Clostridium difficile*. Thận trọng đối với người bệnh có tiền sử đường tiêu hóa, đặc biệt viêm đại tràng. Cần nghi ngờ viêm đại tràng giả mạc khi xuất hiện tiêu chảy kéo dài, phân có máu ở bệnh nhân đang dùng hoặc trong vòng 2 tháng sau khi dừng liệu pháp kháng sinh.

Cần thận trọng khi dùng cefaclor cho người có chức năng thận suy giảm nặng. Vì nửa đời thải trừ của cefaclor ở người bệnh vô niệu là 2,3 - 2,8 giờ (so với 0,6 - 0,9 giờ ở người bình thường) nên thường không cần điều chỉnh liều đối với người bệnh suy thận trung bình nhưng phải giảm liều ở người suy thận nặng. Vì kinh nghiệm lâm sàng trong sử dụng cefaclor còn hạn chế, nên cần theo dõi lâm sàng. Cần theo dõi chức năng thận trong khi điều trị bằng cefaclor phối hợp với các kháng sinh có tiềm năng gây độc cho thận (như nhóm kháng sinh aminosid) hoặc với thuốc lợi niệu furosemid, acid ethacrynic.

Test Coombs dương tính trong khi điều trị bằng cefaclor. Trong khi làm phản ứng chéo truyền máu hoặc thử test Coombs ở trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng cefaclor trước khi đẻ, phản ứng này có thể dương tính do thuốc.

Tìm glucose niệu bằng các chất khử có thể dương tính giả. Phản ứng dương tính giả sẽ không xảy ra nếu dùng phương pháp phát hiện đặc hiệu bằng glucose oxydase.

Độ an toàn và hiệu quả của viên nang cefaclor và hỗn dịch uống cefaclor cho bệnh nhi dưới 1 tháng tuổi chưa được thiết lập. Độ an toàn và hiệu quả của viên nén giải phóng kéo dài cefaclor cho trẻ em dưới 16 tuổi chưa được thiết lập.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên động vật với liều gấp từ 3 - 5 lần liều tối đa dùng cho người (1.500 mg/ngày) không cho thấy bằng chứng gây ảnh hưởng đến bào thai của thuốc. Kháng sinh cephalosporin thường được coi là an toàn khi sử dụng cho phụ nữ có thai. Tuy nhiên, do chưa có công trình nào được nghiên cứu đầy đủ ở người

mang thai nên cefaclor chỉ được chỉ định dùng ở người mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Nồng độ cefaclor trong sữa mẹ rất thấp (0,16 - 0,21 microgam/ml sau khi mẹ dùng liều duy nhất 500 mg). Tác động của thuốc trên trẻ đang bú mẹ chưa rõ nhưng nên cẩn thận trọng khi thấy trẻ bị ia chàm, tưa và nỗi ban. Nên cân nhắc việc ngừng cho con bú trong thời gian mẹ dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ước tính gấp ở khoảng 4% người bệnh dùng cefaclor. Ban da và ia chàm thường gặp nhất.

Thuờng gặp, ADR > 1/100

Máu: Tăng bạch cầu ura eosin.

Tiêu hóa: Ỉa chảy.

Da: Ban da dạng sởi.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Test Coombs trực tiếp dương tính.

Máu: Tăng tế bào lympho, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Da: Ngứa, nổi mày đay.

Tiết niệu - sinh dục: Ngứa bộ phận sinh dục, viêm âm đạo, bệnh nấm *Candida*.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, sốt, triệu chứng giống bệnh huyết thanh (thường gặp ở bệnh nhi dưới 6 tuổi). Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc (hội chứng Lyell), ban da mụn mủ toàn thân.

Phản ứng giống bệnh huyết thanh hay gặp ở trẻ em hơn người lớn: Ban da dạng, viêm hoặc đau khớp, sốt hoặc không, có thể kèm theo hạch to, protein niệu.

Máu: Giảm tiểu cầu, thiếu máu tan huyết.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng màng giả.

Gan: Tăng enzym gan (ASAT, ALAT, phosphatase kiềm), viêm gan và vàng da út mật.

Thận: Viêm thận kẽ hồi phục, tăng nhẹ urê huyết hoặc creatinin huyết thanh hoặc xét nghiệm nước tiểu không bình thường.

Thần kinh trung ương: Con động kinh (với liều cao và suy giảm chức năng thận), tăng kích động, đau đầu, tình trạng bồn chồn, mất ngủ, lú lẫn, tăng trương lực, chóng mặt, ảo giác và ngủ gà.

Bộ phận khác: Đau khớp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng sử dụng cefaclor nếu xảy ra dị ứng. Các triệu chứng quá mẫn có thể dai dẳng trong một vài tháng. Trong trường hợp dị ứng hoặc phản ứng quá mẫn nghiêm trọng cần tiến hành điều trị hỗ trợ (duy trì thông khí, thở oxy, sử dụng adrenalin, tiêm tĩnh mạch corticosteroid).

Ngừng điều trị nếu bị ia chàm nặng.

Các trường hợp bị viêm đại tràng màng giả do *Clostridium difficile* phát triển quá mức ở thể nhẹ, thường chỉ cần ngừng thuốc. Các trường hợp thể vừa và nặng, cần lưu ý cho truyền các dịch và chất điện giải, bổ sung protein và điều trị bằng kháng sinh có tác dụng với *C. difficile* (nên dùng metronidazol, không dùng vancomycin).

Phản ứng giống bệnh huyết thanh thường xảy ra một vài ngày sau khi bắt đầu điều trị và giảm dần sau khi ngừng thuốc vài ngày. Đôi khi phản ứng nặng cần điều trị bằng các thuốc kháng histamin và corticosteroid.

Nếu bị co giật do thuốc điều trị, phải ngừng thuốc. Có thể điều trị bằng thuốc chống co giật nếu cần.

Liều lượng và cách dùng

Cefaclor dùng theo đường uống. Dạng viên nang và hỗn dịch uống có thể uống lúc no hoặc đói. Dạng viên nén giải phóng kéo dài nên dùng trong bữa ăn hoặc trong vòng 1 giờ quanh bữa ăn để tăng hấp thu.

Người lớn: Liều thường dùng: 250 mg, cứ 8 giờ một lần. Trong trường hợp nặng có thể tăng liều lên gấp đôi. Tối đa 4 g/ngày.

Viêm họng, viêm phế quản, viêm amidan, nhiễm trùng da và mô mềm, nhiễm trùng tiết niệu không có biến chứng: Uống 250 mg, cứ 8 giờ một lần. Trường hợp nhiễm trùng nặng hơn hoặc chủng vi khuẩn phân lập kém nhạy cảm có thể dùng 500 mg, cứ 8 giờ dùng một lần. Dạng viên nén giải phóng kéo dài dùng 375 mg, cứ 12 giờ dùng một lần. Thời gian điều trị là 10 ngày.

Trường hợp viêm họng tái phát do *Streptococcus* beta tan máu nhóm A, cũng nên điều trị cho cả những người trong gia đình mang mầm bệnh không triệu chứng. Đối với viêm họng cấp, penicilin - V là thuốc được chọn đầu tiên.

Nhiễm trùng hô hấp dưới: Uống 250 mg, cứ 8 giờ một lần. Trường hợp nhiễm trùng nặng hơn (viêm phổi) hoặc chủng vi khuẩn phân lập kém nhạy cảm có thể dùng 500 mg, cứ 8 giờ dùng một lần. Dạng viên nén giải phóng kéo dài để điều trị cơn bùng phát của viêm phế quản mạn tính hoặc viêm phế quản cấp tính có bội nhiễm, dùng 500 mg, cứ 12 giờ dùng một lần. Thời gian điều trị là 7 đến 10 ngày. Cefaclor có thể dùng cho người bệnh suy thận. Trường hợp suy thận nặng, cần điều chỉnh liều cho người lớn như sau: Nếu độ thanh thải creatinin 10 - 50 ml/phút, dùng 50% đến 100% liều thường dùng; nếu độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút, dùng 25% liều thường dùng.

Người bệnh phải thải phân máu: Khi thải phân máu, nửa đời của cefaclor trong huyết thanh giảm 25 - 30%. Vì vậy, đối với người bệnh phải thải phân máu đều đặn, nên dùng liều khởi đầu từ 250 mg đến 1 g trước khi thải phân máu và duy trì liều điều trị 250 - 500 mg cứ 6 - 8 giờ một lần, trong thời gian giữa các lần thải phân.

Người cao tuổi: Dùng liều như người lớn.

Trẻ em: Dùng 20 mg/kg thể trọng/24 giờ, chia thành 3 lần uống. Có thể gấp đôi liều trong trường hợp nặng. Liều tối đa: 1 g/ngày.

Hoặc dùng: Trẻ 1 tháng đến 1 năm uống 62,5 mg, cứ 8 giờ một lần; trẻ từ 1 đến 5 tuổi uống 125 mg, cứ 8 giờ một lần; trẻ trên 5 tuổi uống 250 mg, cứ 8 giờ một lần. Tính an toàn và hiệu quả đối với trẻ dưới 1 tháng tuổi cho đến nay vẫn chưa được xác định.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời cefaclor và warfarin hiếm khi gây tăng thời gian prothrombin, biểu hiện gây chảy máu hay không chảy máu lâm sàng. Người bệnh thiếu vitamin K (ăn kiêng, hội chứng kém hấp thu) và bệnh nhân suy thận là những đối tượng có nguy cơ cao gặp tương tác. Đối với những bệnh nhân này, nên theo dõi thường xuyên thời gian prothrombin và điều chỉnh liều nếu cần thiết. Probenecid làm tăng nồng độ cefaclor trong huyết thanh.

Cefaclor dùng đồng thời với các thuốc kháng sinh aminoglycosid hoặc thuốc lợi tiểu furosemid có thể làm tăng độc tính đối với thận, loại tương tác đã được mô tả chủ yếu với cephalothin, một kháng sinh cephalosporin thế hệ 1.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Trong bao bì kín, tránh ánh sáng. Giữ hỗn dịch đã pha ở nhiệt độ 2 - 8 °C. Lắc kỹ trước khi dùng. Đậy kín. Hỗn dịch có thể giữ được trong 14 ngày mà hiệu lực giảm không đáng kể.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Các triệu chứng quá liều có thể là buồn nôn, nôn, đau thượng vị và ia chàm. Mức độ nặng của đau thượng vị và ia chàm

liên quan đến liều dùng. Nếu có các triệu chứng khác, có thể do dị ứng, hoặc tác động của một nhiễm độc khác hoặc của bệnh hiện mắc của người bệnh.

Xử trí: Xử trí quá liều cần xem xét đến khả năng quá liều của nhiều loại thuốc, tương tác thuốc và được động học bất thường ở người bệnh.

Không cần phải rửa dạ dày, ruột, trừ khi đã uống cefaclor với liều gấp 5 lần liều bình thường.

Bảo vệ đường hô hấp cho người bệnh, hỗ trợ thông thoáng khí và truyền dịch.

Làm giảm hấp thu thuốc bằng cách cho uống than hoạt nhiều lần. Trong nhiều trường hợp, cách này hiệu quả hơn là gây nôn hoặc rửa dạ dày. Có thể rửa dạ dày và thêm than hoạt hoặc chỉ dùng than hoạt.

Gây lợi niệu, thải phân màng bụng hoặc lọc máu chưa được xác định là có lợi trong điều trị quá liều.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Aegenklorcef 125; Amiclor; Anticlor; Bearclor; Beecamile Dry Sry; Bestcelor; Bicelor; Bidiclor; Cadicefaclor; Ceclor; Cefacle; Cefaclorvid; Cefact 125; Cefar; Cefcare; Ceflordin; Cekids Plus; CelorDHG; Celorstad; Cemicolor; Cemustine; Ceplorvpc; Cidilor; Cidilor Distab; Clacelor; Cleancef; Clofocef; Clorbiotic 250; Clorfast; Cophacef; Cophalen; Dahaclor SR; Davixon; Dentafar; Dentarfär; Dipclo; Doroclor; Dorocor; Eteclor; Ethiomagic; Euclor 250; Euviclor; Faclor ACS; Facros; Folacef Cap.; Franfaclor; Fuacep; Fudamor; Fudsera; Geof-Cefaclor suspension; Goldclor 250; Haefaclor; Hwaclor Cap.; Ilclor; Ilhiclor; Kbclor; Kefcin; Keflor; Koruclor cap.; Kukjekemocin; Kupuniclor; Kyongbo Cefaclor Cap.; Mecefti; Medoclor; Mekocefaclor; Midaclo; MPClor; Newclor cap; Opeclor; Oratid; Orcefta; Orfalore; Orfalore-S; Pentaclor; Philkedox; pms-Imeclor; Pyfaclor; Ranclor; Sarocef; SCD Cefaclor; Storclor; Taericon; Tamifacxim; Tanpum; Tazocla Cap.; Tenaclor 250; Tono Cefal-250; Traclor; Ufal-Clor; Uscefaclor 125; Vercef; Vitraclor; Wooridul Cefaclor; Young-Poong Cefaclor cap.; YY Cefaclor Cap; Zerclor.

CEFADROXIL

Tên chung quốc tế: Cefadroxil.

Mã ATC: J01DB05.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 1.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang 500 mg; viên nén 1 g; bột để pha hỗn dịch: 125 mg/5 ml, 250/5 ml và 500 mg/5 ml.

Thuốc uống cefadroxil là dạng cefadroxil monohydrat. Hàm lượng và liều được tính theo cefadroxil khan. 1,04 g cefadroxil monohydrat tương đương với 1 g cefadroxil khan.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cefadroxil là một kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 1. Tác dụng diệt khuẩn của thuốc là do ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Thuốc gắn vào một hoặc nhiều protein gắn penicillin (PBP) qua đó ức chế tổng hợp thành phần cấu tạo màng tế bào vi khuẩn và ức chế bước cuối cùng của quá trình sinh tổng hợp thành tế bào. Cefadroxil là dẫn chất para-hydroxy của cefalexin và là kháng sinh dùng đường uống có phổ kháng khuẩn tương tự cefalexin.

Giống như các cephalosporin thế hệ 1 (cefalexin, cefazolin), cefadroxil có hoạt tính *in vitro* trên nhiều cầu khuẩn ura khí Gram dương, nhưng tác dụng hạn chế trên vi khuẩn Gram âm.

Phổ kháng khuẩn

Vi khuẩn nhạy cảm:

Gram dương ura khí: *Corynebacterium diphtheriae*, *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus* nhạy cảm với methicillin, *Streptococcus pneumoniae* và *Streptococcus pyogenes*.

Gram âm ura khí: *Branhamella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pasteurella*.

Vi khuẩn ký khí: *Fusobacterium*, *Prevotella*.

Vi khuẩn nhạy cảm vừa phải:

Gram âm ura khí: *Citrobacter koseri*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae*.

Vi khuẩn ký khí: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus*.

Kháng thuốc

Phần lớn các chủng *Enterococcus faecalis* (trước đây là *Streptococcus faecalis*) và *Enterococcus faecium* đều kháng cefadroxil. Về mặt lâm sàng, đây là những gợi ý quan trọng cho việc lựa chọn thuốc để điều trị các nhiễm khuẩn sau phẫu thuật. Cefadroxil cũng không có tác dụng trên phần lớn các chủng *Enterobacter* spp., *Morganella morganii* (trước đây là *Proteus morganii*) và *Proteus vulgaris*. Cefadroxil không có hoạt tính đáng tin cậy trên các loài *Pseudomonas* và *Acinetobacter calcoaceticus* (trước đây là các loài *Mima* và *Herellea*).

Các chủng *Staphylococcus* kháng methicillin hoặc *Streptococcus pneumoniae* kháng penicillin đều kháng các kháng sinh nhóm cephalosporin.

Dược động học

Cefadroxil bền vững trong acid và được hấp thụ nhanh và hầu như hoàn toàn ở đường tiêu hóa. Thức ăn không ảnh hưởng đến tỷ lệ hấp thu và nồng độ đỉnh trong huyết tương. Dùng thuốc với thức ăn còn có khả năng giảm thiểu tác dụng không mong muốn.

Với người bệnh có chức năng thận bình thường, nồng độ đỉnh trung bình của thuốc trong huyết tương đạt được trong khoảng 1 - 2 giờ và vào khoảng 10 - 18 microgam/ml sau khi uống liều duy nhất 500 mg và 24 - 35 microgam/ml sau khi uống liều duy nhất 1 g. Đối với trẻ em từ 13 tháng đến 12 tuổi có chức năng thận bình thường, nồng độ đỉnh trong huyết tương trung bình khoảng 13,7 microgam/ml và đạt được trong vòng 1 giờ sau khi uống liều duy nhất 15 mg/kg; nồng độ của thuốc trong huyết thanh là 0,6 - 1,8 microgam/ml sau 6 giờ.

Mặc dù có nồng độ đỉnh tương tự với nồng độ đỉnh của cefalexin, nồng độ của cefadroxil trong huyết tương được duy trì lâu hơn. Khoảng 20% cefadroxil gắn kết với protein huyết tương. Nửa đời của thuốc trong huyết tương khoảng 1,5 giờ ở người chức năng thận bình thường; thời gian này kéo dài 20 - 24 giờ ở người suy thận. Cefadroxil phân bố rộng khắp các mô và dịch cơ thể. Thể tích phân bố trung bình là 18 lít/1,73 m², hoặc 0,31 lít/kg. Cefadroxil qua nhau thai và vào sữa mẹ.

Thuốc không bị chuyển hóa. Hơn 90% liều sử dụng thải trừ vào nước tiểu ở dạng không đổi trong vòng 24 giờ qua lọc cầu thận và bài tiết ở ống thận. Do đó, với liều uống 500 mg, nồng độ đỉnh của cefadroxil trong nước tiểu lớn hơn 1 mg/ml. Sau khi dùng liều 1g, nồng độ kháng sinh trong nước tiểu giữ được 20 - 22 giờ trên mức nồng độ ức chế tối thiểu cho những vi khuẩn nhạy cảm gây bệnh đường niệu. Cefadroxil được đào thải nhiều qua thải thận nhân tạo.

Chỉ định

Cefadroxil được chỉ định để điều trị các nhiễm khuẩn nhẹ và trung bình do các vi khuẩn nhạy cảm:

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu: Không biến chứng viêm thận - bể thận cấp và mạn tính, viêm bàng quang, viêm niệu đạo.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp: Viêm amidan, viêm họng, viêm phế quản - phổi và viêm phổi thùy, viêm phế quản cấp và mạn tính, áp xe phổi, viêm mủ màng phổi, viêm màng phổi, viêm xoang, viêm tai giữa.

Nhiễm khuẩn da và mô mềm: Viêm hạch bạch huyết, áp xe, viêm tế bào, loét do nấm lâu, viêm vú, bệnh nhọt, viêm quầng.

Các nhiễm khuẩn khác: Viêm cổ tủy, viêm khớp nhiễm khuẩn.

Ghi chú:

Với những trường hợp nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram dương, penicilin vẫn là thuốc ưu tiên được chọn, các kháng sinh cephalosporin thế hệ 1 chỉ là thuốc được chọn thứ hai để sử dụng. Cần tiến hành nuôi cấy và thử nghiệm tính nhạy cảm của vi khuẩn trước và trong khi điều trị. Cần khảo sát chức năng thận ở người bệnh suy thận hoặc nghi bị suy thận.

Chống chỉ định

Quá mẫn với cefadroxil hoặc với bất cứ thành phần nào trong công thức hoặc người bệnh có tiền sử dị ứng với kháng sinh nhóm cephalosporin.

Thận trọng

Vì đã thấy có phản ứng quá mẫn chéo (bao gồm phản ứng sốc phản vệ) xảy ra giữa người bệnh dị ứng với kháng sinh nhóm beta-lactam, nên phải có sự thận trọng thích đáng và sẵn sàng có mọi phương tiện để điều trị phản ứng choáng phản vệ khi dùng cefadroxil cho người bệnh trước đây đã bị dị ứng với penicilin. Tuy nhiên, với cefadroxil, phản ứng quá mẫn chéo với penicilin có tỷ lệ thấp.

Thận trọng khi dùng cefadroxil cho người bệnh bị suy giảm chức năng thận rõ rệt. Trước và trong khi điều trị, cần theo dõi lâm sàng cẩn thận và tiến hành các xét nghiệm thích hợp ở người bệnh suy thận hoặc nghi bị suy thận. Giảm liều cho người bệnh suy thận.

Dùng cefadroxil dài ngày có thể làm phát triển quá mức các chủng không nhạy cảm. Cần theo dõi người bệnh cẩn thận, nếu bị bội nhiễm, phải ngừng sử dụng thuốc.

Đã có báo cáo viêm đại tràng giả mạc khi sử dụng các kháng sinh phổ rộng, vì vậy cần phải quan tâm tới chẩn đoán này trên những người bệnh bị ỉa chảy nặng có liên quan tới việc sử dụng kháng sinh. Nên thận trọng khi kê đơn kháng sinh phổ rộng cho những người có bệnh đường tiêu hóa, đặc biệt là bệnh viêm đại tràng.

Chưa có đủ số liệu tin cậy chứng tỏ dùng phối hợp cefadroxil với các thuốc độc với thận như các aminoglycosid có thể làm thay đổi độc tính với thận.

Kinh nghiệm sử dụng cefadroxil cho trẻ sơ sinh và đẻ non còn hạn chế. Cần thận trọng khi dùng cho những người bệnh này.

Dạng nhũ dịch có chứa natri benzoat, phải dùng thận trọng với trẻ sơ sinh: Do acid benzoic(của benzoat) là một chất chuyển hóa của benzyl alcohol và một lượng lớn benzyl alcohol (≥ 99 mg/kg/ngày) đã liên quan đến ngộ độc gây tử vong ở trẻ sơ sinh (hội chứng suy thở kiêu ngáp cá). Nghiên cứu trên động vật và *in vitro* cho thấy benzoat đã giải phóng bilirubin từ vị trí gắn kết protein.

Thời kỳ mang thai

Mặc dù cho tới nay chưa có thông báo nào về tác dụng có hại cho thai nhi, nhưng do chưa có những nghiên cứu đầy đủ và kiểm soát chặt chẽ về sử dụng cefadroxil trên những người mang thai, nên thuốc này phải dùng thận trọng và chỉ dùng cho người mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Cefadroxil bài tiết trong sữa mẹ với nồng độ thấp, tuy nhiên cần thận trọng khi dùng cho người cho con bú, nên quan tâm khi thấy trẻ bị ỉa chảy, tưa và nổi ban.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ước tính thấy tác dụng không mong muốn ở 6% người được điều trị.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, đau bụng, nôn, ỉa chảy.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Tăng bạch cầu ura eosin.

Da: Ban da dạng sần, ngoại ban, nổi mày đay, ngứa.

Gan: Tăng transaminase có hồi phục.

Tiết niệu - sinh dục: Đau tinh hoàn, viêm âm đạo, bệnh nấm Candida, ngứa bộ phận sinh dục.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, bệnh huyết thanh, sốt.

Máu: Giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, thiếu máu tan máu, thử nghiệm Coombs dương tính.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng giả mạc, rối loạn tiêu hóa.

Da: Ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens - Johnson, pemphigus thông thường, hoại tử biểu bì nhiễm độc (hội chứng Lyell), phù mạch.

Gan: Vàng da úm mật, tăng nhẹ AST, ALT, viêm gan.

Thân: Nhiễm độc thận có tăng tạm thời urê và creatinin máu, viêm thận kẽ có hồi phục.

Thần kinh trung ương: Co giật (khi dùng liều cao và khi suy giảm chức năng thận), đau đầu, tình trạng kích động.

Bộ phận khác: Đau khớp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng sử dụng cefadroxil. Trong trường hợp dị ứng hoặc phản ứng quá mẫn nghiêm trọng cần tiến hành điều trị hỗ trợ (duy trì thông khí và sử dụng epinephrin, oxygen, kháng histamin, tiêm tĩnh mạch corticosteroid).

Các trường hợp bị viêm đại tràng giả mạc nhẹ, thường chỉ cần ngừng thuốc. Các trường hợp thể vừa và nặng, cần lưu ý bổ sung dịch và chất điện giải, bổ sung protein và uống metronidazol, là thuốc kháng khuẩn có tác dụng trị viêm đại tràng do *C. difficile*.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Cefadroxil được dùng theo đường uống. Có thể giảm bớt tác dụng phụ đường tiêu hóa nếu uống thuốc cùng với thức ăn.

Liều lượng:

Người lớn:

Viêm họng, viêm amidan do *Streptococcus pyogenes* (liên cầu khuẩn nhóm A beta tan máu):

Liều thông thường: 1 g/ngày uống 1 lần hoặc chia làm 2 lần đều nhau, uống trong 10 ngày.

Nhiễm khuẩn da và cầu trúc da: Liều thông thường: 1 g/ngày uống 1 lần hoặc chia 2 lần đều nhau.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng (viêm bàng quang): Liều thông thường 1 - 2 g/ngày uống 1 lần hoặc chia làm 2 lần đều nhau. Nhiễm khuẩn đường tiết niệu khác: 2 g/ngày chia làm 2 lần đều nhau.

Dự phòng viêm nội tẩm mạc nhiễm khuẩn: Để thay thế amoxicillin hoặc ampicilin trong dự phòng viêm nội tẩm mạc nhiễm khuẩn do liên cầu khuẩn α -tan máu (*nhóm viridans*) cho người bị dị ứng penicilin: 1 liều duy nhất 2 g uống trước khi làm thủ thuật 0,5 - 1 giờ (không được dùng cefadroxil cho người có tiền sử có phản ứng mẫn cảm tức khắc như mày đay, phù mạch, sốc phản vệ...).

Trẻ em:

Liều chung (ngoài thời kỳ sơ sinh): 30 mg/kg/ngày chia làm 2 liều đều nhau. Liều này không thích hợp đối với nhiễm khuẩn nặng.

Viêm họng, viêm amidan do liên cầu khuẩn nhóm A, beta-tan máu:

30 mg/kg/ngày uống 1 lần hay chia làm 2 lần đều nhau. Uống ít nhất trong 10 ngày.

Viêm da và cầu trúc da (chóc lở): 30 mg/kg/ngày uống 1 lần hoặc chia làm 2 lần đều nhau.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu: 30 mg/kg/ngày chia làm 2 lần, uống cách nhau 12 giờ.

Dự phòng viêm nội tâm mạc do liên cầu khuẩn α -tan máu (nhóm viridans) cho người bị dị ứng với penicillin (trừ trường hợp có tiền sử phản ứng mẫn cảm tức thi): 50 mg/kg/liều (tối đa 2 g), 1 liều duy nhất uống trước khi làm thủ thuật 0,5 - 1 giờ.

Người cao tuổi: Cefadroxil đào thải qua đường thận, cần kiểm tra chức năng thận và điều chỉnh liều dùng như ở người bệnh suy thận.

Người suy thận: Đối với người suy thận, có thể điều trị với liều khởi đầu 500 mg đến 1000 mg cefadroxil. Những liều tiếp theo có thể điều chỉnh theo bảng sau:

Cl _{cr}	Liều khởi đầu	Liều duy trì
0 - 10 ml/phút	500 - 1 000 mg	500 mg, cách 36 giờ/lần
10 - 25 ml/phút	500 - 1 000 mg	500 mg, cách 24 giờ/lần
25 - 50 ml/phút	500 - 1 000 mg	500 mg, cách 12 giờ/lần

Chú ý: Thời gian điều trị phải duy trì tối thiểu từ 5 - 10 ngày.

Tương tác thuốc

Cholestyramin gắn kết với cefadroxil ở ruột làm chậm sự hấp thu của thuốc này.

Dùng cefadroxil cùng với probenecid có thể làm giảm bài tiết cefadroxil.

Dùng cefadroxil cùng với furosemid, aminoglycosid có thể hiệp đồng tăng độc tính với thận.

Tác dụng của cefadroxil có thể tăng lên khi dùng với các tác nhân gây uric niệu.

Cefadroxil có thể làm giảm tác dụng của vắc xin thương hàn.

Độ ổn định và bảo quản

Nên giữ viên nang, viên nén và bột để pha dịch treo trong lọ kín, bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Nên bảo quản dịch treo đã pha trong tủ lạnh (2 - 8 °C); Phần dịch treo đã pha chưa sử dụng phải bỏ sau 14 ngày.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Phản ứng chỉ gây buồn nôn, nôn và ỉa chảy. Có thể xảy ra quá mẫn phản ứng kinh cơ, và co giật, đặc biệt ở người bệnh suy thận.

Xử trí: Xử trí quá liều cần cân nhắc đến khả năng dùng quá liều của nhiều loại thuốc, sự tương tác thuốc và được động học bất thường ở người bệnh.

Thẩm tách thận nhân tạo có thể có tác dụng giúp loại bỏ thuốc khỏi máu nhưng thường không được chỉ định.

Bảo vệ đường hô hấp của người bệnh, thông khí hỗ trợ và truyền dịch. Chủ yếu là điều trị hỗ trợ hoặc giải quyết triệu chứng sau khi rửa, tẩy dạ dày ruột.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Acefdrox-250; Amcef-plus; Aticef; Ausdroxil; Axodrox; B.B.Cin; Bearoxyl; Beejedroxil; Bicefdox 500; Bicefroxil 500; Binancef; Biodroxil; Biphacef; Brifecy 500; Brudoxil; Bushicle; Cadidroxyl; Caputox 500; CedroDHG; Cefadoril 500; Cefadromark-500;

Cefadur 125 rediuse; Cefalvidi 250; Cefaplus-C; Cefdolin; Cefucef; Cein; Ceoparole Capsule; Cepemid; CFD-500; Chiacef; CKD Ca-mex cap; Cladace 500; Coduroxyl 500; Cophadroxil 500; Dadroxil; Dafxime cap; Dalmal; Dobixil; Dongsung Cefadroxil; Dafez; DrocefVPC; Drosaxin; Dropancyl; Droxicesf; Droxikid; Droxilic 500; Droxindus 250; Droxistad; Droxule; Eprocine; Esxilrup; Etexaroxi cap.; Euroxil; Euzidroxin; Evacesf; Fabadroxil; Femicap; Fimadro-500; Fonroxil; Franmoxil 250; Franroxil 500; Fudaste; Fudnodyn; Fynkdavox; Giadro 500; Hanfadro; Hexicof; Holdacef; Hwaxil; Ikodrax; Inbionetceroxil; Jayson -Cefadroxil; Kefloxin; Kodocxe; Kojarcefxil; Kopridoxil; Kordroxil caps.; Lifedroxin; Medamben; Medicefa; Megadrox; Mekocefal; Mekocefal; Melyroxil; Merixil; Meroxil; Newcamex; Neworadox caps; Nisxil-500; Novadril; Ocefasef; Opicesf 125; Oraldroxine; Orprax; Pentadrox; Pharmaniaga Cefadroxil; pms-Cefadroxil; pms-Imedroxil; Pydrocef 500; Pyfadro 500; Pyroxil; Rumecef; Sandroxil; Sungwon Adcock Uricet Cap; Supraflam; Tamicedroxil 500; Tarvidro-500; Tenadroxil 500; Texroxil; Torodroxyl; TV- Droxil; Tytdroxil 250; Uferoxil-500; Unicefaxin; Uscadidroxyl 250; Wincocef-500; VTCefal; Wincocef; Xamdemil 500; Xitoran; Xivedox; Xoniox; Young Poong Cefadroxil cap; Zencocif; Zicoraxil; Zinextra.

CEFALEXIN

Tên chung quốc tế: Cefalexin.

Mã ATC: J01DB01.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 1.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc uống cefalexin là dạng ngâm một phân tử nước hoặc dạng hydrochlorid. Hàm lượng và liều lượng được biểu thị theo cefalexin khan. 1,05 g cefalexin monohydrat hoặc 1,16 g cefalexin hydrochlorid tương đương với 1 g cefalexin khan.

Viên nang 250 mg, 333 mg, 500 mg, 750 mg.

Viên nén, viên bao phim: 250 mg, 500 mg.

Bột để pha hỗn dịch uống: 125 mg/5 ml (100 ml, 200 ml), 250 mg/5 ml (100 ml, 200 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cefalexin là một kháng sinh bán tổng hợp thuộc nhóm cephalosporin thế hệ 1. Tác dụng diệt khuẩn của thuốc là do ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Thuốc gắn vào một hoặc nhiều protein gắn penicilin (PBP) lân lượt ức chế tổng hợp peptidoglycan trong thành tế bào vi khuẩn, vì vậy ức chế sinh tổng hợp thành tế bào. Vi khuẩn bị tiêu hủy do tác động của các enzym tự tiêu thành tế bào (autolysin và murein hydrolase), trong khi lấp ráp thành tế bào bị ngừng lại. Cefalexin là kháng sinh uống; giống như các cephalosporin thế hệ 1 (cefadroxil, cefazolin), cefalexin có hoạt tính *in vitro* trên nhiều cầu khuẩn ura khí Gram dương, nhưng tác dụng hạn chế trên vi khuẩn Gram âm.

Phổ kháng khuẩn

Các chủng nhạy cảm: Gram dương ura khí: *Corynebacterium diphtheriae*, *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus* nhạy cảm với methicilin, *Streptococcus*, *Streptococcus pneumoniae*.

Gram âm ura khí: *Branhamella catarrhalis*, *Citrobacter koseri*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pasteurella*.

Vi khuẩn ký khí: *Fusobacterium*, *Prevotella*.

Các chủng nhạy cảm vừa (trên kháng sinh đồ là nhạy cảm trung gian):

Gram âm ura khí: *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae*.

Vi khuẩn ký khí: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus*.

Kháng thuốc

Gram dương ưa khí: *Enterococcus*(*Streptococcus faecalis*), *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus* kháng methicilin. Gram âm ưa khí: *Acinetobacter*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia*, *Pseudomonas*, *Serratia*.

Vì khuẩn ký khí: *Bacteroides*, *Clostridium difficile*.

Khi thử nghiệm *in vitro*, *Staphylococcus* biểu lộ khả năng kháng chéo giữa cefalexin và các kháng sinh loại methicilin.

Các chủng *Staphylococci* tiết penicillinase kháng penicilin có thể xem như kháng cefalexin, mặc dù kết quả *in vitro* trên các test nhạy cảm vẫn cho thấy vi khuẩn nhạy cảm với thuốc.

Ở Việt Nam, một số nghiên cứu trong nước cũng cho thấy cefalexin có kháng ít nhiều với *Staphylococcus aureus*, *Salmonella*, *E. coli*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Được động học

Cephalexin được hấp thu nhanh và hầu như hoàn toàn ở đường tiêu hóa. Người lớn có chức năng thận bình thường uống lúc đói một liều đơn 250 mg, 500 mg hoặc 1 g cephalexin, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương đạt được trong khoảng 1 giờ và tương ứng vào khoảng 9,18 hoặc 32 microgam/ml. Nồng độ cephalexin trong huyết thanh vẫn được phát hiện 6 giờ sau khi dùng thuốc. Nồng độ đỉnh trong huyết tương thấp hơn và chậm hơn khi uống cephalexin cùng với thức ăn, nhưng tổng lượng thuốc hấp thu không thay đổi. Cephalexin được hấp thu chậm ở trẻ nhỏ, có thể giảm tới 50% ở trẻ sơ sinh; đã có báo cáo cho thấy nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 3 giờ đối với trẻ dưới 6 tháng tuổi, trong vòng 2 giờ đối với trẻ từ 9 - 12 tháng tuổi và trong khoảng 1 giờ đối với trẻ lớn hơn. Có tới 15% liều cephalexin gắn kết với protein huyết tương. Nửa đời trong huyết tương ở người lớn có chức năng thận bình thường là 0,5 - 1,2 giờ; nhưng là khoảng 5 giờ ở trẻ sơ sinh và khoảng 2,5 giờ ở trẻ 3 - 12 tháng tuổi; và tăng khi chức năng thận suy giảm.

Cephalexin phân bố hầu như rộng khắp trong các mô và dịch cơ thể kể cả túi mật, gan, thận, xương, đờm, mật, dịch màng phổi và hoạt dịch; nhưng lượng trong dịch não tuy không đáng kể. Cephalexin qua được nhau thai và bài tiết vào sữa mẹ với nồng độ thấp. Cephalexin không bị chuyển hóa. Thể tích phân bố của cephalexin là 18 lít/1,78 m² diện tích cơ thể.

Khoảng 80% liều dùng hoặc nhiều hơn thai trừ ra nước tiểu ở đang không đổi trong 6 giờ đầu qua lọc cầu thận và bài tiết ở ống thận; với liều 500 mg cephalexin, nồng độ trong nước tiểu cao hơn 1 mg/ml. Probenecid làm chậm bài tiết cephalexin trong nước tiểu. Có thể tìm thấy cephalexin ở nồng độ có tác dụng trị liệu trong mật và một ít cephalexin có thể thai trừ qua đường này.

Cephalexin được đào thải qua lọc máu và thẩm tách màng bụng (20% - 50%).

Chỉ định

Cephalexin được chỉ định trong điều trị các nhiễm khuẩn do các vi khuẩn nhạy cảm, nhưng không chỉ định điều trị các nhiễm khuẩn nặng.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp: Viêm phế quản cấp và mạn tính và giãn phế quản nhiễm khuẩn.

Nhiễm khuẩn tai, mũi, họng: Viêm tai giữa, viêm xương chũm, viêm xoang, viêm amidan hốc và viêm họng.

Viêm đường niệu: Viêm bàng quang và viêm tuyến tiền liệt. Điều trị dự phòng nhiễm khuẩn đường niệu tái phát.

Nhiễm khuẩn da, mô mềm và xương (viêm cốt tủy).

Điều trị dự phòng viêm màng trong tim do vi khuẩn. Dùng cephalexin thay thế amoxicilin hoặc ampicilin để đề phòng viêm màng trong

tim do *Streptococcus α* tan huyết (nhóm *Viridans*) sau khi làm các thủ thuật ở đường hô hấp, ở răng, trong trường hợp dị ứng với penicilin.

Ghi chú: Nên tiến hành nuôi cấy và thử nghiệm tính nhạy cảm của vi khuẩn trước và trong khi điều trị. Cần đánh giá chức năng thận khi có chỉ định.

Chống chỉ định

Quá mẫn với cephalexin hoặc với bất cứ thành phần nào có trong công thức điều chế. Không dùng cephalexin cho người bệnh có tiền sử dị ứng với kháng sinh nhóm cephalosporin.

Không dùng cephalosporin cho người bệnh có tiền sử sốc phản vệ do penicilin hoặc phản ứng trầm trọng khác qua trung gian globulin miễn dịch IgE.

Thận trọng

Cephalexin thường được dung nạp tốt ngay cả ở người bệnh dị ứng với penicilin, tuy nhiên cũng có rất ít trường hợp bị dị ứng chéo. Giống như những kháng sinh phô rộng khác, sử dụng cephalexin dài ngày có thể làm phát triển quá mức các vi khuẩn không nhạy cảm hoặc nấm (ví dụ, *Candida*, *Enterococcus*, *Clostridium difficile*), trong trường hợp này nên ngừng thuốc. Đã có thông báo viêm đại tràng màng giã khi sử dụng các kháng sinh phô rộng, vì vậy cần phải chú ý tới việc chẩn đoán bệnh này ở người bệnh tiêu chảy nặng trong hoặc sau khi dùng kháng sinh.

Giống như với những kháng sinh được đào thải chủ yếu qua thận, khi thận suy, phải giảm liều cephalexin cho thích hợp.

Thực nghiệm trên labo và kinh nghiệm lâm sàng không có bằng chứng gây quái thai, tuy nhiên nên thận trọng khi dùng trong những tháng đầu của thai kỳ như đối với mọi loại thuốc khác.

Ở người bệnh dùng cephalexin có thể có phản ứng dương tính giả khi xét nghiệm glucose niệu bằng dung dịch "Benedict", dung dịch "Fehling" hay viên "Clinitest", nhưng với các xét nghiệm bằng enzym thì không bị ảnh hưởng.

Có thông báo cephalexin gây dương tính thử nghiệm Coombs.

Cephalexin có thể ảnh hưởng đến việc định lượng creatinin bằng picrat kiềm, cho kết quả cao giả tạo, tuy nhiên mức tăng dường như không có ý nghĩa trong lâm sàng.

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu thực nghiệm và kinh nghiệm lâm sàng chưa thấy có dấu hiệu về độc tính cho thai và gây quái thai. Tuy vậy, do chưa có những nghiên cứu đầy đủ và kiểm soát chặt chẽ về sử dụng cephalexin trên những người mang thai, nên thuốc này phải dùng thận trọng và chỉ dùng cho người mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Nồng độ cephalexin trong sữa mẹ rất thấp. Tuy vậy, vẫn nên cân nhắc việc ngừng cho con bú nhất thời trong thời gian mà người mẹ dùng cephalexin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tỉ lệ phản ứng không mong muốn khoảng 3 - 6% trên toàn bộ số người bệnh điều trị.

Thường gặp, ADR >1/100

Tiêu hóa: Tiêu chảy, buồn nôn.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Tăng bạch cầu ura eosin.

Da: Nổi ban, mày đay, ngứa.

Gan: Tăng transaminase gan có hồi phục.

Hệ thần kinh trung ương: Lo âu, lú lẫn, chóng mặt, mệt mỏi, áo giác, đau đầu.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Toàn thân: Đau đầu, chóng mặt, phản ứng phản vệ, mệt mỏi.

Máu: Giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu.

Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa, đau bụng, viêm đại tràng giả mạc.

Da: Hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng, hoại tử biểu bì nhiễm độc (hội chứng Lyell), phù Quincke.

Gan: Viêm gan, vàng da út mật, tăng ALT, tăng AST.

Tiết niệu - sinh dục: Ngứa bộ phận sinh dục, viêm âm đạo, viêm thận kẽ có hồi phục.

Khác: Những phản ứng dị ứng, sốc phản vệ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng cefalexin. Nếu dị ứng hoặc quá mẫn nghiêm trọng, cần tiến hành điều trị hỗ trợ (đảm bảo thông khí và sử dụng epinephrin, oxygen, tiêm corticosteroid tĩnh mạch).

Nếu viêm đại tràng có màng giàn nhẹ thường chỉ cần ngừng thuốc, các trường hợp thể vừa và nặng, cần lưu ý cho dùng các dịch và chất điện giải, bổ sung protein và điều trị kháng sinh có tác dụng điều trị viêm đại tràng do *C. difficile*.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Cefalexin được dùng đường uống. Thức ăn có thể làm giảm tốc độ hấp thu của thuốc, các Nhà sản xuất khuyến cáo nên dùng thuốc xa bữa ăn. Uống lúc đói, uống 1 giờ trước khi ăn.

Bột cefalexin để pha hỗn dịch uống: Thêm lượng nước thích hợp vào lọ thuốc để được hỗn dịch chứa 125 - 250 mg cefalexin/5 ml. Hỗn dịch phải lắc kỹ trước khi sử dụng.

Liều lượng:

Trẻ em trên 15 tuổi và người lớn:

Dùng đường uống. Liều thường dùng cho người lớn, uống 250 - 500 mg cách 6 giờ/lần, tùy theo mức độ nhiễm khuẩn. Liều có thể lên tới 4 g/ngày đối với nhiễm khuẩn nặng hoặc do nhiễm vi khuẩn kém nhạy cảm. Nhưng khi cần liều cao hơn 4 g/ngày, phải cân nhắc dùng một cephalosporin tiêm.

Viêm họng và viêm a-mi-dan: Liều 500 mg cách 12 giờ/lần, dùng thuốc ít nhất 10 ngày.

Nhiễm khuẩn xương, khớp: Liều 250 mg, cách 6 giờ/lần cho các nhiễm khuẩn từ nhẹ đến vừa. Dùng liều cao hơn trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng hoặc do nhiễm vi khuẩn kém nhạy cảm.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp: Liều 250 mg, cách 6 giờ/lần cho các nhiễm khuẩn từ nhẹ đến vừa. Dùng liều cao hơn trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng hoặc do nhiễm vi khuẩn kém nhạy cảm.

Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da: Liều 500 mg, cách 12 giờ/lần.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu: Để điều trị viêm bàng quang không biến chứng, thường dùng 500 mg, cách 12 giờ/lần, trong 7 - 14 ngày.

Trẻ em: Trên 1 tuổi, dùng đường uống.

Liều thường dùng: 25 - 100 mg/kg ngày, chia thành 3 - 4 lần (tối đa 4 g/ngày).

Viêm tai giữa cấp: 75 - 100 mg/kg một ngày, chia đều uống trong 4 lần.

Viêm họng và viêm a-mi-dan: Dùng cefalexin điều trị viêm họng do liên cầu khuẩn ở trẻ trên 01 tuổi với liều 25 - 50 mg/kg một ngày, chia làm 2 lần cách nhau 12 giờ một lần, dùng ít nhất 10 ngày.

Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da: Dùng liều 25 - 50 mg/kg một ngày, chia làm 2 lần cách nhau 12 giờ một lần.

Điều chỉnh liều dùng cho người suy thận: Phải dùng thận trọng cefalexin cho người suy thận nặng vì liều an toàn có thể thấp hơn liều thông thường. Phải theo dõi chặt lâm sàng và xét nghiệm:

Không cần giảm liều đối với người bệnh có độ thanh thải creatinin > 40 ml/phút.

Nếu suy thận (độ thanh thải creatinin < 40 ml/phút), liều đầu tiên bằng liều thông thường, sau đó điều chỉnh liều theo độ thanh thải creatinin như bảng dưới đây:

Bảng điều chỉnh liều cho người suy thận

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng (mg)	Cách dùng
11 - 40	500	Cách 8 - 12 giờ/lần
5 - 10	250	Cách 12 giờ/lần
Dưới 5	250	Cách 12 - 24 giờ /lần

Điều chỉnh liều trong khi thám phân:

Thám phân máu: 1 liều thường dùng cho sau thám phân.

Thám phân màng bụng liên tục tại nhà: Liều như người suy thận.

Tương tác thuốc

Dùng cephalosporin liều cao cùng với các thuốc khác cũng độc với thận, như aminoglycosid hay thuốc lợi tiểu mạnh (ví dụ furosemid, acid ethacrynic và piretanid) có thể ảnh hưởng xấu tới chức năng thận. Kinh nghiệm lâm sàng cho thấy không có vấn đề gì với cefalexin ở mức liều đã khuyến cáo.

Đã có những thông báo lẻ tẻ về cefalexin làm giảm tác dụng của oestrogen trong thuốc uống tránh thai.

Cholestyramin gắn với cefalexin ở ruột làm chậm sự hấp thu của chúng. Tương tác này có thể ít quan trọng.

Probenecid làm tăng nồng độ trong huyết thanh và tăng thời gian bán thải của cefalexin. Probenecid làm chậm bài tiết cefalexin qua thận. Tuy nhiên, thường không cần phải quan tâm gì đặc biệt.

Cefalexin có thể làm tăng tác dụng của metformin.

Tác dụng của cefalexin có thể tăng lên khi dùng với các tác nhân gây uric niệu.

Cefalexin có thể làm giảm hiệu lực của vắc xin thương hàn.

Độ ổn định và bảo quản

Nên bảo quản bột để pha nhũ dịch uống, viên nén và nang cefalexin trong bao bì kín, ở nhiệt độ 15 - 30 °C và tránh ánh sáng.

Hỗn dịch uống đã pha nước bảo quản trong lọ kín ở nhiệt độ 2 - 8 °C vẫn giữ được hiệu lực trong 10 ngày.

Quá liều và xử trí

Sau quá liều cấp tính, phần lớn chỉ gây buồn nôn, nôn và tiêu chảy, tuy nhiên có thể gây quá mẫn thần kinh cơ và cơn động kinh, đặc biệt ở người bệnh bị suy thận.

Xử trí quá liều cần xem xét đến khả năng quá liều của nhiều loại thuốc, sự tương tác thuốc và được động học bất thường ở người bệnh.

Không cần phải rửa dạ dày, trừ khi đã uống cefalexin gấp 5 - 10 lần liều bình thường.

Lọc máu có thể giúp đào thải thuốc khỏi máu, nhưng thường không cần.

Bảo vệ đường hô hấp của người bệnh, hỗ trợ thông khí và truyền dịch. Cho uống than hoạt nhiều lần để thay thế hoặc thêm vào việc rửa dạ dày. Cần bảo vệ đường hô hấp của người bệnh lúc đang rửa dạ dày hoặc đang dùng than hoạt.

Thông tin qui chế

Cefalexin 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

Baclev 500; Biceflexin; Bidilexin; Brown & Burk Cefalexin; Cefaleal; Cefamini Cefalexin; Celomox; Coducefa 500; Curelexi 500; Dosen; Glexil; Gloxin; Intasexim; Leximarksans; Lexin; Lexinmingo; Meceta; Medofalexin; Mibelexin; Oriphex; Primocef 250; TV. Cefalexin; Umecefa-500; Upfa-Lexin; Vialexin 250.

CEFALOTIN

Tên chung quốc tế: Cefalotin.

Mã ATC: J01DB03.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 1.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm là dạng cefalotin natri. Liều được biểu thị theo cefalotin. 1,06 g cefalotin natri tương đương với 1 g cefalotin; 1 gam cefalotin natri tương ứng với 2,39 milimol natri.

Bột vô khuẩn pha tiêm: Mỗi lọ chứa cefalotin natri tương đương với 1 g cefalotin và 30 mg natri bicarbonat, hoặc chứa cefalotin natri tương đương với 2 g cefalotin và 60 mg natri bicarbonat.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cefalotin là kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 1. Cefalotin có tác dụng diệt khuẩn do ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Cefalotin dùng theo đường tiêm, có hoạt tính mạnh trên các cầu khuẩn Gram dương. Thuốc có tác dụng tốt trên các trực khuẩn Gram dương và có tác dụng trung bình trên các vi khuẩn đường ruột Gram âm, nhưng nói chung cefalotin đã được thay thế bởi các kháng sinh cephalosporin mới hơn.

Các cầu khuẩn Gram dương nhạy cảm bao gồm các chủng *Staphylococcus* tiết và không tiết penicilinase. Tuy nhiên, các chủng *Staphylococcus* kháng methicillin bị coi là luôn luôn kháng các cephalosporin. Phần lớn các chủng *Streptococcus* nhạy cảm với cefalotin, nhưng thuốc không có tác dụng trên *Streptococcus pneumoniae* kháng penicilin. Các chủng *Enterococcus* thường kháng cefalotin.

Các chủng *Enterococcus* cũng thường kháng cefalotin.

Một số vi khuẩn Gram dương ký khí cũng nhạy cảm với cefalotin. Cefalotin thường không có tác dụng với *Listeria monocytogenes*. Trong số các vi khuẩn Gram âm, cefalotin có tác dụng với một số *Enterobacteriaceae* như các chủng của *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* (Trừ *Salmonella* gây sốt thương hàn) và *Shigella* spp., nhưng không có tác dụng với *Enterobacter*, *Proteus indol-dương* hoặc *Serratia* spp. ... Cefalotin cũng có tác dụng với *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*) và *Neisseria* spp.; *Haemophilus influenzae* kháng vừa với cefalotin, còn *Bacteroides fragilis* và *Pseudomonas aeruginosa* cũng như các *mycobacteria*, *mycoplasma* và nấm đều kháng cefalotin.

Ở Việt Nam, đã thấy các chủng Gram âm sau đây ít nhiều kháng cefalotin: *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *H. influenzae*.

Giống như các cephalosporin khác, một vài sự kháng chéo có thể xảy ra giữa cefalotin và các penicilin kháng penicilinase.

Do tình hình kháng kháng sinh nói trên, việc điều trị các bệnh nhiễm khuẩn phải dựa vào kháng sinh đồ của từng chủng và phải dùng phối hợp các kháng sinh để có thể ngăn cản được sự phát triển tính kháng thuốc của vi khuẩn.

Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của cefalotin đối với các cầu khuẩn Gram dương nhạy cảm nằm trong khoảng từ 0,1 - 1 microgam/ml. Phần lớn các vi khuẩn Gram âm nhạy cảm thường cần phải có nồng độ từ 1 đến 16 microgam/ml.

Dược động học

Cefalotin được hấp thu kém ở đường tiêu hóa, nên phải tiêm. Sau khi tiêm bắp các liều 0,5 g và 1 g, trong vòng 30 phút sẽ đạt được nồng độ đỉnh huyết tương tương ứng là 10 microgam và 20 microgam/ml. Tiêm tĩnh mạch liều 1 g sẽ có nồng độ đỉnh huyết tương 30 microgam/ml sau 15 phút. Tiêm truyền liên tục 500 mg/giờ sẽ có nồng độ đỉnh huyết tương từ 14 - 20 microgam/ml.

Truyền tĩnh mạch liều 2 g trong 30 phút, nồng độ đỉnh huyết tương khoảng 90 microgam/ml sau khi truyền 30 phút. Tiêm truyền có hiệu quả hơn tiêm bắp vì quan trọng là nồng độ đỉnh đạt được cao hơn nồng độ tối thiểu ức chế vi khuẩn.

Cefalotin được phân bố rộng khắp trong các mô và dịch của cơ thể, trừ não và dịch não tuy có nồng độ thấp và không thể dự đoán được. Thể tích phân bố của cefalotin là 18 lit/1,73 m² diện tích cơ thể. Cefalotin đạt nồng độ có thể đo được trong dịch màng phổi, nhâm phỏng, mật, khớp và mô xương. Cefalotin qua hàng rào nhau thai vào tuần hoàn thai nhi và có nồng độ thấp trong sữa mẹ. Nửa đời trong huyết tương dao động từ 30 phút đến 1 giờ, nhưng có thể kéo dài hơn ở người suy thận (có thể trong khoảng từ 1 giờ đến 5 giờ), nhất là đối với chất chuyển hóa. Khoảng 70% cefalotin trong tuần hoàn gắn kết với protein huyết tương.

Khoảng 20 - 30% cefalotin nhanh chóng bị khử acetyl trong gan và khoảng 60 - 70% liều dùng được bài tiết trong nước tiểu qua ống thận trong 6 giờ dưới dạng cefalotin và chất chuyển hóa desacetylcefalotin kém hoạt tính hơn (phổ kháng khuẩn của desacetylcefalotin tương tự như cefalotin nhưng hoạt tính chỉ bằng 25 - 50% hoạt tính của cefalotin). Sau khi tiêm bắp các liều 0,5 và 1 g, cefalotin có nồng độ cao trong nước tiểu, tương ứng là 0,8 mg và 2,5 mg/ml. Probenecid ngăn chặn sự bài tiết của cefalotin ở thận. Cefalotin bài tiết qua mật với số lượng rất ít.

Chỉ định

Cefalotin được coi là thuốc lựa chọn thứ hai để điều trị các nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm. Thường được dùng để điều trị thay thế penicilin, trong các nhiễm khuẩn do cầu khuẩn Gram dương và trực khuẩn Gram dương nhạy cảm, nhưng hiện nay thường được thay thế bằng các cephalosporin mới hơn.

Cefalotin được chỉ định trong nhiễm khuẩn huyết, viêm màng trong tim, viêm xương - tuy và các thể nhiễm khuẩn nặng khác.

Các chỉ định khác: Nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng, như viêm thận - bể thận cấp và mạn tính, viêm bàng quang nặng tái phát; nhiễm khuẩn đường hô hấp, như viêm phổi nặng do vi khuẩn, viêm phế quản - phổi, áp xe phổi; nhiễm khuẩn ngoại khoa, như áp xe bụng, áp xe màng bụng, nhiễm khuẩn sau phẫu thuật; các nhiễm khuẩn khác: Viêm mủ màng phổi, nhiễm khuẩn nặng đường ruột.

Lưu ý: Cần tiến hành nuôi cấy và thử nghiệm tính nhạy cảm của vi khuẩn trước và trong khi điều trị. Cần xét nghiệm chức năng thận khi có chỉ định.

Chống chỉ định

Người có tiền sử dị ứng với cefalotin hoặc với bất cứ thành phần nào trong công thức thuốc hoặc với kháng sinh nhóm cephalosporin.

Thận trọng

Vì đã thấy có phản ứng quá mẫn chéo (bao gồm sốc phản vệ) giữa những người bệnh dị ứng với các kháng sinh nhóm beta-lactam, nên phải rất thận trọng và sẵn sàng điều trị sốc phản vệ khi dùng cefalotin cho người trước đây đã bị dị ứng với penicilin. Tuy nhiên, cefalotin phản ứng quá mẫn chéo với penicilin có tỷ lệ thấp.

Thận trọng khi dùng cefalotin cho người suy thận: Có thể phải giảm liều. Cần theo dõi chức năng thận và thời gian đông máu, nhất là trong thời gian điều trị cefalotin dài ngày và liều cao. Dùng kết hợp với gentamicin và các aminoglycosid khác có nguy cơ tăng nhiễm độc thận.

Dùng cefalotin dài ngày có thể làm phát triển quá mức các chủng không nhạy cảm. Cần theo dõi người bệnh cẩn thận. Nếu bị bội nhiễm, phải ngừng thuốc.

Đã có thông báo viêm đại tràng màng giả khi sử dụng các kháng sinh phổ rộng, vì vậy cần phải quan tâm chẩn đoán bệnh này và

điều trị bằng metronidazol cho người bị ia chảy nặng liên quan tới sử dụng kháng sinh.

Những bệnh nhân điều trị đường niệu với cefalotin có thể cho phản ứng dương tính giả đối với phản ứng khử đồng của glucosa.

Thời kỳ mang thai

Nói chung cefalotin được xem là sử dụng an toàn trong khi mang thai. Không có thông báo nào về mối liên quan giữa sử dụng cefalotin với các khuyết tật bẩm sinh hoặc độc tính trên trẻ sơ sinh.

Tuy vậy, chưa có những nghiên cứu đầy đủ và kiểm soát chặt chẽ trên những người mang thai, nên dùng thuốc thận trọng và chỉ dùng cho người mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Cefalotin bài tiết qua sữa mẹ ở nồng độ thấp (khoảng 7,5% liều người mẹ dùng có trong sữa). Không biết thuốc có ảnh hưởng độc đáo đến trẻ hay không. Nên thận trọng khi sử dụng cefalotin ở người cho con bú, cần quan tâm khi thấy trẻ bị ia chảy, tưa và nổi ban.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ban da và đau tại chỗ tiêm là những ADR thường gặp nhất.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Đau tại chỗ tiêm bắp, đôi khi bị chai cứng.

Tiêu hóa: Ỉa chảy.

Máu: Tăng bạch cầu ura eosin, biến chứng chảy máu.

Da: Ban da dạng sần.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Sốt.

Da: Nổi mày đay.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng giống bệnh huyết thanh và phản vệ.

Máu: Giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, thiếu máu tan máu, thử nghiệm Coombs dương tính.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng màng giả, buồn nôn và nôn.

Thận: Nhiễm độc thận có tăng tạm thời urê huyết/creatinin, viêm thận kẽ.

Gan: Vàng da út mật, tăng nhẹ AST, ALT.

Khác: Đau khớp và bệnh nấm *Candida*.

ADR có thể có liên quan tới liều cao: Cơn co giật và những dấu hiệu nhiễm độc hệ thần kinh trung ương, đặc biệt ở người suy thận; viêm tĩnh mạch huyết khối sau khi tiêm truyền tĩnh mạch.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Với người suy thận, có thể phải giảm liều dùng (xem mục Liều lượng).

Nếu xảy ra ia chảy nặng và dai dẳng liên quan đến sử dụng cefalotin phải dừng thuốc.

Cần theo dõi chức năng thận và thời gian đông máu, nhất là khi điều trị dài ngày và liều cao. Ngừng cefalotin trong trường hợp dị ứng hoặc phản ứng quá mẫn nghiêm trọng, cần tiến hành điều trị hỗ trợ (duy trì thông khí và sử dụng epinephrin, oxy, tiêm tĩnh mạch glucocorticosteroid). Các trường hợp bị viêm đại tràng màng giả nhẹ, thường chỉ cần ngừng thuốc. Các trường hợp vừa và nặng, cần dùng các dịch và các chất điện giải, bổ sung protein và điều trị bằng thuốc kháng khuẩn có hiệu lực với *C. difficile* (dùng metronidazol, không dùng vancomycin).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Cefalotin được dùng dưới dạng muối natri bằng cách tiêm tĩnh mạch chậm trong 3 - 5 phút hoặc tiêm truyền tĩnh mạch không liên tục hoặc liên tục. Có thể dùng đường tiêm bắp nhưng gây đau.

Tiêm tĩnh mạch: Hòa tan 1 g cefalotin trong 10 ml dung dịch natri

clorid 0,9%, hoặc 10 ml glucose tiêm 5%, hoặc 10 ml nước cát tiêm. Tiêm từ từ liều 1 g cefalotin trong thời gian ít nhất 5 phút. Viêm tắc tĩnh mạch thường xảy ra khi tiêm tĩnh mạch cefalotin với liều cao hơn 6 g mỗi ngày, kéo dài quá 3 ngày.

Tiêm truyền không liên tục: Cách dùng này cho nồng độ huyết thanh rất cao và có hiệu quả. Liều thích hợp trong 24 giờ là 8 - 12 g, mỗi lần tiêm truyền 2 g, 4 lần hoặc 6 lần/ngày. Hòa tan 2 g cefalotin trong 100 ml dung dịch natri clorid tiêm 0,9% hoặc 100 ml glucose tiêm 5%. Nên tiêm truyền thể tích này trong thời gian từ 30 đến 50 phút.

Tiêm bắp: Hòa tan lọ thuốc 1 g trong 4 ml nước cát tiêm. Chia thể tích này thành 2 liều tiêm bắp, mỗi liều là 0,5 g cefalotin trong 2,2 ml; cần tiêm bắp sâu.

Liều lượng:

Người lớn: Liều thông thường tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch: 500 mg đến 1 g, cách nhau 4 - 6 giờ/lần tùy theo mức độ nhiễm khuẩn. Trường hợp nhiễm khuẩn nặng, nên dùng liều 2 g tiêm tĩnh mạch, 4 lần/ngày. Nếu bệnh đe dọa gây tử vong, có thể tăng liều đến 12 g/ngày (2 g, cách nhau 4 giờ 1 lần).

Người lớn bị suy thận: Cần giảm liều đối với người bệnh suy thận. Liều khởi đầu là 1 - 2 g tiêm tĩnh mạch. Sau đó chỉnh liều tiếp theo (liều duy trì tối đa) tùy theo độ thanh thải creatinin của người bệnh, như sau:

Hệ số thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều duy trì tối đa ở người lớn
50 - 80	2 g, cứ 6 giờ một lần
25 - dưới 50	1,5 g, cứ 6 giờ một lần
10 - dưới 25	1 g, cứ 6 giờ một lần
2 - dưới 10	0,5 g, cứ 6 giờ một lần
Dưới 2	500 mg, cứ 8 giờ một lần

Trẻ em:

Liều thông thường: 80 - 160 mg/kg/ngày chia làm 3 - 4 lần. Liều tối đa 160 mg/ngày nhưng không được vượt quá 10 - 12 g/ngày.

Điều trị xơ nang trong nhiễm khuẩn phổi gây nên bởi *Staphylococcus aureus*: Liều 25 - 50 mg/kg, cách 6 giờ một lần. Tổng liều không vượt quá liều người lớn.

Trẻ mới sinh: Liều khuyến cáo tiêm tĩnh mạch là 50 - 100 mg/kg/ngày, chia làm 2 đến 3 lần.

Trẻ sơ sinh: Tiêm tĩnh mạch 25 mg/kg, cách 6 giờ một lần; cần theo dõi đặc tính với thận, giảm bạch cầu trung tính, phát ban, dị ứng và thử nghiệm Coombs dương tính giả có thể xảy ra ở người bệnh. Trẻ em suy thận vừa: Liều 75 - 100 % liều bình thường trong 12 giờ. Trẻ em đi tiêu khó: Liều bằng 1/2 liều bình thường trong 12 - 24 giờ.

Dự phòng nhiễm khuẩn hoặc có tiềm năng nhiễm khuẩn trong phẫu thuật:

Người lớn: Liều thông thường: 1 - 2 g tiêm tĩnh mạch 30 - 60 phút trước khi phẫu thuật; sau đó trong và sau phẫu thuật: 1 - 2 g cách 6 giờ 1 lần trong 24 giờ.

Trẻ em: 20 - 30 mg/kg cùng khoảng thời gian như ở người lớn. Dự phòng thường ngừng trong vòng 24 giờ sau phẫu thuật.

Liều dùng khi thám tách màng bụng:

Đối với liều không liên tục: Liều khuyến cáo cho điều trị viêm màng bụng liên quan đến thám tách màng bụng ở người bệnh vô niệu (thể tích nước tiểu còn lại dưới 100 ml/ngày) là 15 mg/kg trong một lần thay dịch thám phân/ngày.

Đối với liều liên tục: Liều nạp là 500 mg và liều duy trì là 125 mg/lít dịch thám phân thay đổi.

Điều chỉnh liều trong thám tách:

Liều duy trì được khuyến cáo đối với người bệnh sau thám tách máu, nhưng không thêm liều cho người bệnh thám tách màng bụng.

Tương tác thuốc

Cefalotin có thể gây trở ngại cho việc đo nồng độ creatinin theo phương pháp Jaffé và có thể cho giá trị cao giả tạo; nên nhớ điều này khi kiểm tra chức năng thận.

Cefalotin cũng cho kết quả thử nghiệm Coombs trực tiếp dương tính giả và có thể gây trở ngại cho phản ứng máu chéo.

Nước tiểu của người bệnh điều trị bằng cefalotin có thể cho phản ứng glucose dương tính giả với phản ứng khử đồng.

Dùng đồng thời với thuốc gây độc thận, như kháng sinh aminoglycosid (gentamicin và tobramycin) có thể làm tăng nguy cơ tổn thương thận.

Cũng có chứng cứ tăng nhiễm độc thận khi dùng với một thuốc lợi tiểu quai như furosemid, nhưng không thể hiện chắc chắn như furosemid với cefaloridin.

Giống như penicilin và nhiều cephalosporin khác, probenecid ức chế bài tiết cefalotin ở thận.

Có thể có sự đối kháng giữa cefalotin và các chất kìm khuẩn.

Độ ổn định và bảo quản

Dung dịch đã pha ổn định trong thời gian từ 12 - 24 giờ ở nhiệt độ phòng và để được 96 giờ nếu bảo quản ở 2 - 8 °C; nếu có tua tao thành trong dung dịch thì có thể hòa tan lại bằng cách làm ấm ở nhiệt độ phòng với dụng cụ khuấy liên tục. Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch trong natri clorid tiêm 0,9% hoặc glucose tiêm 5% ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng, ổn định trong 96 giờ ở 2 - 8 °C hoặc ổn định trong 12 tuần nếu làm đóng băng; sau khi làm đóng băng, dung dịch tan băng có thể ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc 96 giờ ở 2 - 8 °C.

Tương ky

Đã thấy cefalotin tương ky với aminoglycosid và nhiều chất khác. Không trộn lẫn cefalotin và aminoglycosid trong cùng lọ/túi. Túi có thể xảy ra ở dung dịch pH dưới 5.

Quá liều và xử trí

Các triệu chứng quá liều bao gồm phản ứng quá mẫn thần kinh cơ, co giật, đặc biệt ở người suy thận.

Xử trí quá liều cần cân nhắc đến khả năng quá liều của nhiều loại thuốc, sự tương tác thuốc và dược động học bất thường ở người bệnh.

Nếu có co giật, ngừng ngay thuốc và có thể dùng liệu pháp chống co giật nếu có chỉ định về lâm sàng. Bảo vệ đường hô hấp, hỗ trợ thông khí và truyền dịch. Theo dõi cẩn thận và duy trì trong phạm vi cho phép các dấu hiệu sinh tồn của người bệnh, các khí trong máu, các chất điện giải trong huyết thanh v.v... Nếu gặp quá liều trầm trọng, đặc biệt ở người suy thận, có thể phổi hợp thẩm tách máu và truyền máu, nếu điều trị bảo tồn bị thất bại. Tuy nhiên, chưa có dữ liệu có giá trị chứng minh cách điều trị này.

Thông tin qui chế

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

CEFAMANDOL

Tên chung quốc tế: Cefamandole.

Mã ATC: J01DC03.

Loại thuốc: Kháng sinh cephalosporin thế hệ 2.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột cefamandol nafat pha tiêm: Lọ 1 g, 2 g, 10 g, tính theo cefamandol (có chứa natri carbonat với liều 63 mg/g cefamandol).

Hàm lượng và liều lượng tính theo cefamandol: 1,05 g cefamandol natri hoặc 1,11 g cefamandol nafat tương ứng với 1 g cefamandol.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cefamandol là kháng sinh cephalosporin bán tổng hợp phổ rộng. Giống như các cephalosporin thế hệ 2 hiện có, cefamandol có tác dụng tương tự hoặc thấp hơn đối với các cầu khuẩn Gram dương, nhưng lại mạnh hơn đối với vi khuẩn Gram âm *in vitro*, khi so sánh với các cephalosporin thế hệ 1. Cefamandol có hoạt phổ đối với vi khuẩn Gram âm hẹp hơn so với các cephalosporin thế hệ 3. Tác dụng diệt khuẩn của cefamandol là do ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Cefamandol có tác dụng mạnh hơn cefalotin trên nhiều *Enterobacteriaceae* bao gồm một số chủng *Enterobacter*; *Escherichia*, *Klebsiella*, *Salmonella* và một vài chủng của *Proteus* spp..

Cefamandol thường có tác dụng chống các vi khuẩn sau đây *in vitro* và trong nhiễm khuẩn lâm sàng:

Gram dương: *Staphylococcus aureus*, bao gồm các chủng sinh và không sinh penicillinase (ngoại trừ *Staphylococcus aureus* kháng methicillin); *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, các *Streptococcus* tan huyết beta và chủng khác. Phần lớn các chủng *Enterococcus*, thí dụ: *Enterococcus faecalis*, trước đây gọi là *Streptococcus faecalis* đều kháng.

Gram âm: *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. (ban đầu các vi khuẩn này thường nhạy cảm, nhưng có thể trở thành kháng thuốc trong quá trình điều trị); *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, *Providencia rettgeri*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*.

Vi khuẩn ký khí: Cầu khuẩn Gram dương và Gram âm (kể cả *Peptococcus* và *Peptostreptococcus* spp.), trực khuẩn Gram dương (kể cả *Clostridium* spp.), trực khuẩn Gram âm (kể cả *Bacteroides* và *Fusobacterium* spp.).

Giống như cefalotin, đa số các chủng *Bacteroides fragilis* đều kháng. *Pseudomonas*, *Acinetobacter calcoaceticus* và đa số các chủng *Serratia* đều kháng cefamandol.

Cefamandol khá bền vững, không bị phân giải bởi các beta-lactamase của một số vi khuẩn nhóm *Enterobacteriaceae*.

Nồng độ ức chế tối thiểu của cefamandol đối với các vi khuẩn Gram dương nhạy cảm là vào khoảng từ 0,1 - 2,0 microgam/ml. Nồng độ ức chế tối thiểu đối với các vi khuẩn Gram âm nhạy cảm vào khoảng 0,5 đến 8,0 microgam/ml.

Dược động học

Cefamandol nafat (muối natri của ester formyl cefamandol) được hấp thu không đáng kể trong đường tiêu hóa, do đó phải được sử dụng dưới dạng tiêm. Cefamandol nafat thủy phân nhanh trong huyết tương để giải phóng cefamandol có hoạt lực cao hơn. Khoảng 85 - 89% hoạt lực diệt khuẩn trong huyết tương là do cefamandol. Sau khi tiêm bắp cefamandol cho người lớn có chức năng thận bình thường liều 500 mg và 1 g, nồng độ đỉnh trong huyết thanh của cefamandol tương ứng đạt được khoảng 13 và 25 microgam/ml trong vòng 30 - 120 phút. Nồng độ còn rất thấp sau 6 giờ. Khi tiêm tĩnh mạch chậm (trong 10 phút) các liều 1 g, 2 g, 3 g cefamandol cho người lớn có chức năng thận bình thường, nồng độ trung bình cefamandol trong huyết thanh tương ứng là 139 microgam/ml, 214 microgam/ml, 534 microgam/ml trong vòng 10 phút. Sau khi tiêm 4 giờ, các nồng độ trên còn lại 0,8 microgam/ml, 2,2 microgam/ml và 2,9 microgam/ml.

Khoảng 70% cefamandol gắn với protein huyết tương. Nửa đời trong huyết tương của cefamandol thay đổi từ 0,5 - 1,2 giờ phụ thuộc vào đường tiêm và kéo dài ở người suy thận. Nửa đời huyết tương là 12,3 - 18 giờ ở người lớn có nồng độ creatinin trong huyết thanh là 5 - 9 mg/100 ml.

Cefamandol phân bố rộng rãi trong các mô và dịch cơ thể, kể cả trong xương, dịch khớp, dịch màng phổi. Thuốc khuếch tán vào dịch não tuy khi màng não bị viêm nhưng không tiên đoán được nồng độ. Cefamandol vào được trong sữa mẹ. Thuốc bài xuất nhanh dưới dạng không đổi, qua lọc cầu thận và bài tiết ở ống thận. Khoảng 80% liều được bài xuất trong vòng 6 giờ ở người lớn có chức năng thận bình thường và đạt nồng độ cao trong nước tiểu. Cefamandol có trong mật và đạt được nồng độ đủ để điều trị. Cefamandol bị thải loại ở mức độ nhất định khi thẩm tách máu.

Chỉ định

Cefamandol dùng để điều trị các nhiễm khuẩn ở đường hô hấp dưới (kể cả viêm phổi) gây ra bởi *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, viêm phúc mạc, nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn da và cấu trúc da, nhiễm khuẩn xương và khớp. Cefamandol dùng để điều trị các bệnh nhiễm hồn hợp khuẩn hiếu khí và kỵ khí trong phụ khoa, đường hô hấp dưới, hoặc da và cấu trúc da. Thuốc cũng dùng để dự phòng nhiễm khuẩn trước và sau khi mổ; tuy vậy để dự phòng nhiễm khuẩn trước và sau khi mổ, thường người ta ưu dùng những kháng sinh khác như cefazolin, cefotetan, cefoxitin...

Chống chỉ định

Người bệnh quá mẫn với kháng sinh nhóm cephalosporin.

Thận trọng

Có dị ứng chéo một phần (5 - 10%) giữa các kháng sinh beta-lactam bao gồm penicillin, cephalosporin, cephalexin và carbapenem. Trước khi bắt đầu điều trị bằng cefamandol, phải điều tra kỹ về tiền sử dị ứng của người bệnh với cephalosporin, penicillin hoặc thuốc khác. Phải tránh dùng cephalosporin cho người bệnh đã có phản ứng mẫn cảm tức thi (phản vệ) với penicillin và phải dùng thuốc thận trọng cho người bệnh đã có phản ứng muộn (thí dụ ban, sốt, tăng bạch cầu ura eosin) với penicillin hoặc thuốc khác. Nếu phản ứng dị ứng xảy ra trong khi điều trị bằng cephalosporin, phải ngừng thuốc và điều trị người bệnh một cách thích hợp theo chỉ định (thí dụ dùng epinephrin, corticosteroid, duy trì thông khí và oxy đầy đủ).

Sử dụng cephalosporin kéo dài có thể dẫn đến phát triển quá mức các vi khuẩn không nhạy cảm, đặc biệt là *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Enterococcus* hoặc nấm *Candida*. Nếu có bội nhiễm, phải điều trị thích hợp.

Phải dùng cephalosporin thận trọng ở người bệnh có tiền sử bệnh ở đường tiêu hóa, đặc biệt là viêm đại tràng. Vì viêm đại tràng màng già liên quan đến kháng sinh đã được thông báo xảy ra khi dùng cephalosporin nên cần phải xem xét, chẩn đoán phân biệt ở người bệnh bị ỉa chảy trong khi hoặc sau khi điều trị bằng cephalosporin.

Thời kỳ mang thai

Chưa có đầy đủ các công trình nghiên cứu có kiểm soát chặt chẽ về dùng cefamandol trên người mang thai; thuốc không biết có qua nhau thai không, ảnh hưởng đối với thai chưa được xác định, nên chỉ dùng thuốc này cho người mang thai nếu thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Cefamandol bài tiết với nồng độ thấp qua sữa mẹ như các cephalosporin khác. Thuốc này phải dùng thận trọng cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

Tim mạch: Viêm tĩnh mạch huyết khối khi tiêm vào tĩnh mạch ngoại biên.

Toàn thân: Các phản ứng đau và viêm khi tiêm bắp; các phản ứng quá mẫn.

Ít gặp, 1/100 >ADR>1/1 000

Thần kinh trung ương: Độc hại thần kinh. Dị ứng cephalosporin (phản vệ)

Máu: Thiếu máu tan huyết miển dịch, giảm bạch cầu trung tính đến mất bạch cầu hạt, tan máu và chảy máu lâm sàng do rối loạn đông máu và chức năng tiêu cầu.

Gan: Tăng nhẹ transaminase và phosphatase kiềm trong huyết thanh.

Thận: Viêm thận cấp tính.

Hiếm gặp, ADR<1/1 000

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy. Nếu dùng dài ngày có thể viêm đại tràng màng già.

Thận: Suy thận, đặc biệt suy yếu chức năng thận trong thời gian điều trị.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng điều trị bằng cefamandol khi người bệnh bị dị ứng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Thuốc được dùng dưới dạng cefamandol nafat, liều tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch giông nhau. Thuốc được tiêm bắp sâu hoặc tiêm tĩnh mạch chậm 3 - 5 phút hoặc tiêm truyền liên tục hay tiêm truyền không liên tục.

Liều lượng

Người lớn: Tiêm bắp sâu, hoặc tiêm tĩnh mạch chậm (từ 3 - 5 phút) hoặc truyền ngắt quãng hay liên tục với liều 0,5 đến 2 g, 4 - 8 giờ/lần, tùy theo bệnh nặng hoặc nhẹ.

Trẻ em trên một tháng tuổi: 50 - 100 mg/kg/ngày chia ra nhiều lần đều nhau; trường hợp bệnh nặng, dùng liều tối đa 150 mg/kg thể trọng/ngày.

Để dự phòng nhiễm khuẩn trong khi mổ: Tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp liều 1 - 2 g, trước khi mổ 0,5 đến 1 giờ, sau đó tiêm 1 g hoặc 2 g cứ 6 giờ 1 lần, trong 24 đến 48 giờ. Đối với người ghép các bộ phận già, tiếp tục sử dụng cefamandol cho đến 72 giờ.

Đối với người suy thận phải giảm liều. Sau liều đầu tiên 1 - 2 g, các liều duy trì như sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều lượng và cách dùng
80 - 50	750 mg - 2 g, 6 giờ/lần.
< 50 - 25	750 mg - 1,5 g, 8 giờ/lần.
< 25 - 10	500 mg - 1,25 g, 8 giờ/lần.
< 10 - 2	500 - 1 g mg, 12 giờ/lần.
< 2	250 - 750 mg, 12 giờ/lần.

Tương tác thuốc

Rượu: Không nên uống rượu hoặc các chế phẩm có rượu, đồng thời với tiêm cefamandol và sau đó một số ngày vì cephalosporin này có mạch nhánh N-methylthiotetrazol, có thể ức chế enzym acetaldehyd dehydrogenase, dẫn đến tích tụ acetaldehyd trong máu. Các tác dụng giống disulfiram như co cứng bụng hoặc dạ dày, buồn nôn, nôn, đau đầu, hạ huyết áp, đánh trống ngực, thở nồng, tim đập nhanh, vã mồ hôi, hoặc đỏ bừng mặt có thể xảy ra sau khi uống rượu hoặc tiêm tĩnh mạch các dung dịch chứa alcol; những tác dụng này thường xảy ra trong vòng từ 15 đến 30 phút sau khi uống rượu và thường dịu đi một cách tự phát trong vài giờ. Cần khuyên người bệnh không uống rượu, không dùng thuốc có chứa rượu hoặc tiêm tĩnh mạch các dung dịch có rượu trong khi đang dùng cefamandol và trong nhiều ngày sau khi dùng thuốc.

Probenecid làm giảm bài tiết cefamandol ở óng thận, do đó làm tăng và kéo dài nồng độ cefamandol trong huyết thanh, kéo dài nửa đời thải trừ và tăng nguy cơ độc tính.

Dùng đồng thời các thuốc tan huyết khối với cefamandol có thể làm tăng nguy cơ chảy máu vì có mạch nhánh N-methylthiotetrazol trên cefamandol. Tuy nhiên, bệnh nặng, tình trạng dinh dưỡng kém, và bệnh gan có thể là những yếu tố quan trọng hơn gây nguy cơ hạ prothrombin huyết và chảy máu. Mọi cephalosporin đều có thể ức chế sự tổng hợp vitamin K do ức chế hē vi sinh ở ruột. Nên dùng vitamin K dự phòng khi dùng cefamandol kéo dài ở người bệnh dinh dưỡng kém hoặc ốm nặng. Có thể cần phải điều chỉnh liều lượng các thuốc chống đông trong và sau khi điều trị bằng cefamandol. Dùng đồng thời cefamandol với các thuốc tan huyết khối có thể làm tăng nguy cơ chảy máu nặng, vì vậy không nên dùng.

Độ ổn định và bảo quản

Cefamandol bột để tiêm phải được bảo quản ở nhiệt độ thấp hơn 40 °C, tốt nhất ở nhiệt độ từ 15 - 30 °C.

Sau khi đã hòa tan, cefamandol nafat đã bị thủy phân 1 phần thành cefamandol và carbon dioxyd được tạo thành ở trong lọ thuốc suốt thời gian bảo quản ở nhiệt độ trong phòng.

Ở các nồng độ 2 mg hay 20 mg/ml, cefamandol ổn định về mặt vật lý trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc 96 giờ ở 5 °C trong dung dịch vô khuẩn để tiêm. Nếu dung dịch bị đông lạnh được hâm ấm để dễ tan, dung dịch chỉ được làm ấm tối đa đến 37 °C và cần chú ý không được làm ấm tiếp sau khi đã tan hoàn toàn. Khi đã tan, cefamandol nafat không được làm đông lạnh lại lần nữa.

Tương kỵ

Trộn lẫn các thuốc kháng khuẩn beta-lactam (các penicilin và các cephalosporin) với aminoglycosid có thể làm mất tác dụng của nhau một cách đáng kể. Nếu các thuốc này cần dùng đồng thời, phải tiêm ở các vị trí khác nhau. Không trộn các thuốc trong cùng một túi hoặc một lọ tiêm tĩnh mạch.

Vì cefamandol nafat chứa natri carbonat, thuốc này có thể tương kỵ với ion magnezi hoặc calci (kể cả dung dịch tiêm Ringer và Ringer lactat).

Phai tiêm riêng rẽ cefamandol với metronidazol.

Quá liều và xử trí

Liều cao có thể gây co giật và các dấu hiệu khác của ngộ độc hệ thần kinh trung ương. Dùng liều cao cũng có thể gây viêm đại tràng màng già. Phai ngừng thuốc và người bệnh phải được cấp cứu ngay.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Amcefal; Cedolcef; Cefalemid; Cefam; Faldobiz; Farmiz; Imedoman; Recognile Injection; Shindocef; Tarcefandol; Vicimadol.

CEFAPIRIN NATRI

Tên chung quốc tế: Cefapirin sodium.

Mã ATC: J01DB08.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 1.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột pha tiêm: Lọ 1 g cefapirin dùng dạng muối natri, hàm lượng và liều lượng tính theo cefapirin (1,05 g cefapirin natri tương đương với khoảng 1 g cefapirin); kèm theo dung môi pha thuốc 5 ml/ống.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cefapirin natri là một cephalosporin thế hệ thứ nhất. Thuốc có tác dụng rất giống cefalotin. Giống như benzylpenicillin, thuốc ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Thuốc gắn vào một hoặc nhiều protein gắn penicilin (PBP) (là các protein tham gia vào thành phần cấu tạo màng tế bào vi khuẩn) và ức chế bước cuối cùng chuyển hóa peptit của quá trình tổng hợp màng tế bào vi khuẩn, dẫn đến ức chế sinh tổng hợp thành tế bào. Thuốc có tác dụng lên nhiều cầu khuẩn Gram dương và có tác dụng hạn chế lên một số vi khuẩn Gram âm.

Vì khuẩn nhạy cảm với cefapirin ($\text{MIC} \leq 8 \text{ mg/lít}$): Các chủng *Staphylococcus* nhạy cảm với methicillin; các chủng *Streptococcus* bao gồm *S. pneumoniae* nhạy cảm với penicillin; các chủng họ vi khuẩn đường ruột *E. coli*, *Salmonella* (trừ *S. typhi*, *S. paratyphi*), *Shigella*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Clostridium perfringens*, *Peptococcus*. Về lâm sàng, cefapirin không được coi là có ích đối với *Haemophilus* và các chủng *Neisseria*, mặc dù thuốc có chút ít tác dụng ức chế các vi khuẩn đó *in vitro*.

Vì khuẩn nhạy cảm thường: *Klebsiella*.

Vì khuẩn kháng cefapirin ($\text{MIC} \geq 32 \text{ mg/lít}$): Các chủng *Enterococcus*, các chủng *Staphylococcus* kháng methicillin, các chủng *Streptococcus* kháng penicilin, *Acinetobacter*, *Bacteroides fragilis*, *Bordetella*, *Campylobacter*, *Chlamydia*, *Citrobacter*, *Clostridium spp.*, *Enterobacter*, *Legionella*, *Listeria monocytogenes*, *Morganella*, *Mycobacteria*, *Mycoplasma*, *Proteus vulgaris*, *Providencia*, *Pseudomonas*, *Serratia*, và *Vibrio*.

Ở Việt Nam đã thấy các vi khuẩn sau kháng thuốc cephalosporin thế hệ 1 với các mức độ khác nhau: *E.coli*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Proteus*, *Serratia*, *S. Aureus*, *Enterococcus*. Các dữ liệu trên cho thấy ở Việt nam mức độ kháng cephalosporin đang tăng lên, có tỷ lệ thay đổi theo vùng. Việc sử dụng thuốc kháng sinh và phối hợp kháng sinh cần dựa trên kháng sinh đồ.

Dược động học

Cefapirin được hấp thu rất ít qua đường tiêu hóa. Khoảng 30 - 45 phút sau khi tiêm bắp một liều 1 g thì đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 9,4 microgram/ml. Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều 1 g chừng 5 - 10 phút thì nồng độ thuốc trong huyết tương đạt đến mức 70 microgram/ml. Cefapirin phân bố rộng khắp các mô và dịch (đặc biệt ở phổi, phế quản, xương, khớp và nhu mô thận). Thuốc khó ngâm vào não và dịch não - tuy, nên không dùng để điều trị viêm màng não. Thuốc đi qua nhau thai và vào máu bào thai. Thuốc được bài tiết vào sữa mẹ với nồng độ thấp. Khoảng 40 - 50% cefapirin trong máu liên kết với protein huyết tương. Thời gian nửa đời trong huyết tương ở người có chức năng thận bình thường là 30 - 45 phút. Thời gian này kéo dài ở người bệnh bị suy thận; càng suy nặng thì thời gian này càng kéo dài (nửa đời trong huyết tương ở người suy thận nặng có thể dài tới 10 giờ). Khoảng 20 đến 30% cefapirin nhanh chóng bị khử acetyl ở gan; trong vòng 24 giờ, khoảng 80% liều được thải theo nước tiểu dưới dạng nguyên vẹn hoặc chất chuyển hóa (dạng desacetyl) ít hoạt tính. Nồng độ thuốc ở trong nước tiểu cao ngay cả sau khi được tiêm bắp. Probenecid ức chế thải trừ cefapirin qua thận. Một lượng rất nhỏ cefapirin thải trừ theo mật. 22,8% liều cefapirin được loại bởi thẩm tách máu.

Chỉ định

Nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm với cefapirin bao gồm:

Nhiễm khuẩn hô hấp trên và dưới: Phổi, tai, mũi, họng.

Nhiễm khuẩn huyết.

Viêm nội tâm mạc.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu sinh dục.

Nhiễm khuẩn ở da, thanh mạc, xương (viêm cốt tủy xương), khớp. Nhiễm khuẩn đường tiêu hóa do *E. coli*, *Salmonella*, *Klebsiella*. Dự phòng trong ngoại khoa.

Chống chỉ định

Người bệnh có tiền sử quá mẫn với cefapirin hoặc với các kháng sinh nhóm cephalosporin khác, người có tiền sử sốc phản vệ do penicilin hoặc dị ứng với bất cứ thành phần nào trong công thức điều chế.

Người bị dị ứng với lidocain (dung môi của dạng thuốc tiêm bắp có chứa lidocain).

Không dùng dạng tiêm bắp có lidocain cho trẻ dưới 30 tháng tuổi.

Thận trọng

Phải hết sức thận trọng khi dùng cefapirin cho người bệnh mẫn cảm với penicilin (có khoảng 10% số người bệnh mẫn cảm với penicilin có thể bị dị ứng với các cephalosporin). Đề phòng phản ứng quá mẫn. Cần biết tiền sử dị ứng của người bệnh trước khi chỉ định bất kỳ thuốc kháng sinh nào. Nếu người bệnh chắc chắn bị dị ứng với penicilin thì phải chọn thuốc khác không có phản ứng chéo với penicilin để thay thế.

Phải giám liều ở người bệnh bị suy thận.

Tiêm tĩnh mạch là chính, khi cần tiêm bắp thì phải tiêm sâu.

Không được pha thêm bất kỳ thuốc nào khác vào dung dịch cefapirin.

Giống như các cephalosporin khác, thuốc có thể gây viêm đại tràng giả mạc, vì vậy cần phải chú ý tới việc chẩn đoán bệnh này ở người bệnh tiêu chảy nặng trong hoặc sau quá trình điều trị với cefapirin.

Thời kỳ mang thai

Cefapirin qua nhau thai. Thuốc không gây quái thai. Tuy nhiên, người ta cũng khuyên chỉ bác sĩ chuyên khoa mới có thể chỉ định dùng cefapirin cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Cefapirin vào sữa mẹ. Thuốc hầu như không gây tác hại cho trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Phần lớn tác dụng không mong muốn do cefapirin và các thuốc khác thuộc nhóm cephalosporin thường giống như của penicilin.

Thường gặp, ADR >1/100

Đau ở chỗ tiêm.

Viêm tĩnh mạch huyết khối (tiêm/truyền thuốc theo đường tĩnh mạch), tăng bạch cầu ura eosin.

Phát ban sần.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Sốt. Mày đay.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Quá mẫn: Các phản ứng kiểu bệnh huyết thanh hoặc sốc phản vệ.

Máu: Giảm bạch cầu hạt trung tính, giảm tiểu cầu hoặc thiếu máu tan máu.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng giả mạc, tiêu chảy, buồn nôn, nôn.

Gan: Tăng tạm thời men gan, phosphatase kiềm và bilirubin.

Thận: Gây suy giảm chức năng thận, viêm ống kẽ thận cấp khi dùng với các kháng sinh cùng nhóm, nhất là khi dùng phối hợp với kháng sinh nhóm aminosid và các thuốc lợi tiểu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải giám liều ở người bệnh suy thận.

Ngừng dùng cefapirin và thay thế bằng kháng sinh không phản ứng chéo với penicilin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Cefapirin chỉ được dùng theo đường tiêm: Tiêm bắp (chỗ bị tiêm ít đau hơn so với tiêm cefalotin) hoặc tiêm tĩnh mạch chậm, truyền

tĩnh mạch ngắt quãng hoặc liên tục.

Tiêm bắp sâu: Đề tiêm bắp, lọ 500 mg và 1 g phải được hoàn nguyên theo thứ tự với 1 ml hoặc 2 ml nước cất để tiêm hay nước vô khuẩn để tiêm.

Tiêm tĩnh mạch: Hòa tan bột thuốc trong lọ với 10 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc dung dịch glucose 5% rồi tiêm tĩnh mạch chậm trong khoảng thời gian 3 - 5 phút.

Tiêm truyền tĩnh mạch chậm: Hòa tan bột thuốc trong 250 - 500 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc dung dịch tiêm glucose 5% rồi truyền tĩnh mạch chậm trong vòng 24 giờ.

Liều lượng:

Người lớn:

Liều thường dùng là cứ cách 4 đến 6 giờ lại tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 0,5 - 1 g cefapirin. Trong trường hợp bệnh nặng, đe dọa đến tính mạng có thể tiêm tĩnh mạch liều cao tới 12 g một ngày.

Có nơi đã dùng tới 18 g/ngày cho bệnh nhân bị viêm phổi và các nhiễm khuẩn nặng khác.

Ở người suy thận, phải giảm liều xuống còn 7,5 - 15 mg/kg/lần, cách 12 giờ một lần.

Liều cho người suy thận theo creatinin huyết hoặc độ thanh thải creatinin được khuyến cáo như sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều lượng và cách dùng
trên 50	6 giờ dùng 1 liều 2 g
50 đến 25	6 giờ dùng 1 liều 1,5 g
dưới 25 đến 10	6 giờ dùng 1 liều 1 g
dưới 10	6 giờ dùng 1 liều 0,5 g

Với người bệnh phải lọc máu thận nhân tạo: 7,5 - 15 mg/kg trước mỗi lần lọc và mỗi 12 giờ sau lọc.

Đối với người thâm phân máu ngắt quãng, có thể cho liều 50 mg/kg trong nửa giờ đầu và cuối thâm phân. Nồng độ cefapirin thỏa đáng trong máu trong 48 giờ để điều trị nhiễm khuẩn Gram dương.

Đề phòng nhiễm khuẩn phẫu thuật: Tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp từ 1 - 2 g cefapirin 30 - 60 phút trước khi phẫu thuật; 1- 2 g trong khi mổ (phụ thuộc vào thời gian phẫu thuật); sau khi mổ tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch 1 - 2 g, cách 6 giờ một lần, trong vòng 24 giờ.

Trẻ em:

Liều thường dùng 40 - 80 mg/kg/ngày chia làm 4 lần đều nhau. Trường hợp bị nhiễm khuẩn *Streptococci* tan máu - beta nêu điều trị ít nhất 10 ngày. Không dùng dạng có chứa lidocain cho trẻ nhỏ dưới 30 tháng tuổi.

Gợi ý liều dùng trong một số trường hợp:

Viêm nội tâm mạc do *Streptococcus viridans* và các chủng *Streptococcus* khác: Cefapirin 6 g/ngày kết hợp với aminoglycosid hoặc vancomycin 2 g/ngày; do *Staphylococcus aureus*: Cefapirin 6 g/ngày kết hợp với aminoglycosid hoặc fluoroquinolon hoặc vancomycin 2 g/ngày.

Viêm xương tủy do *Staphylococcus aureus*, *H. influenzae* ở trẻ từ 2 tháng đến 6 tuổi: Cefapirin kết hợp với aminoglycosid.

Viêm màng ngoài tim do *S. aureus*, *H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus*, *N. meningitidis*: Cefapirin kết hợp với aminoglycosid.

Nhiễm khuẩn huyết do *Staphylococcus aureus* nhạy cảm methicillin: Cefapirin 3 - 6 g/ngày kết hợp với rifampicin 20 mg/kg/ngày; do *Streptococcus* nhóm A: cefapirin 6 g/ngày; do *Streptococcus* nhóm B: 2 - 6 g/ngày; do *Streptococcus pneumoniae*: 2 - 4 g/ngày.

Tương tác thuốc

Dùng phối hợp kháng sinh nhóm cephalosporin với colistin (kháng sinh nhóm polymyxin) làm tăng nguy cơ tổn thương thận.

Dùng phối hợp kháng sinh nhóm cephalosporin với các aminoglycosid (ví dụ gentamicin) có thể làm tăng độc đối với thận. Probenecid làm tăng nồng độ cefapirin trong huyết tương do làm giảm độ thanh thải của thận.

Cefapirin có thể làm giảm hiệu lực của vắc xin thương hàn.

Cefapirin có thể làm cho kết quả định lượng creatinin (đo bằng phương pháp Jaffe) tăng giả tạo.

Cefapirin có thể gây phản ứng Coombs trực tiếp bị dương tính giả. Kết quả sai này có ảnh hưởng đến việc xác định kết quả thử nghiệm chéo trong máu.

Cefapirin có thể làm cho các phản ứng khử có dùng đồng để tìm glucose trong nước tiểu bị dương tính giả.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30 °C và tránh ánh sáng.

Cefapirin pha trong dung môi để tiêm với nồng độ 50 - 400 mg/ml ổn định trong vòng 12 giờ ở nhiệt độ phòng và trong vòng 10 ngày nếu ở nhiệt độ lạnh (4 °C).

Nói chung cefapirin trong dung dịch muối hoặc glucose đằng trường giữ nguyên tác dụng trong vòng 24 giờ ở nhiệt độ phòng.

Tương kỵ

Cephalosporin và aminoglycosid trộn chung với nhau có thể làm mất nhiều hoạt tính của nhau. Nếu phải dùng phối hợp, cần tiêm mỗi kháng sinh ở một vị trí riêng.

Không được pha thêm thuốc khác vào chế phẩm cefapirin.

Quá liều và xử trí

Phải xử trí cấp cứu các trường hợp ngộ độc thuốc và quá liều cefapirin, đặc biệt là sốc phản vệ. Phải ngừng ngay tiêm truyền cefapirin và tăng đào thải bằng truyền dung dịch natri clorid 0,9%. Phải đảm bảo thông khí và theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu sống, nhất là nhịp tim. Có thể dùng epinephrin, truyền dịch, cung cấp oxy, thuốc co mạch, thuốc kháng histamin, corticosteroid tùy theo tình trạng.

Thảm phân máu có thể lấy đi từ 20 đến 50% lượng cefapirin trong cơ thể.

CEFAZOLIN

Tên chung quốc tế: Cefazolin.

Mã ATC: J01DB04.

Loại thuốc: Kháng sinh cephalosporin thế hệ 1.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ thuốc bột cefazolin natri vô khuẩn để pha tiêm: 0,25 g, 0,50 g, 1 g, 10 g, 20 g (Hàm lượng tính theo cefazolin: 1,05 cefazolin natri tương đương với khoảng 1 g cefazolin).

Dung môi pha tiêm bắp: Nước cất pha tiêm, dung dịch natri clorid tiêm 0,9%, dextrose tiêm 5%, lidocain tiêm 5%.

Dung môi pha tiêm tĩnh mạch và tiêm truyền: Nước cất pha tiêm, natri clorid tiêm 0,9%, dextrose tiêm 5% hoặc 10%, dextrose 5% trong natri lactat tiêm, dextrose tiêm 5% có thêm natri clorid tiêm 0,9% hoặc 0,45% hoặc 0,2%, natri lactat tiêm, dung dịch đường nghịch chuyển 5% hoặc 10% trong nước vô khuẩn để tiêm.

Dung dịch truyền tĩnh mạch (đã đóng băng) chứa 20 mg cefazolin trong 1 ml dung dịch pha tiêm dextrose 4%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cefazolin là kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 1, tác động kìm hãm sự phát triển và phân chia vi khuẩn bằng cách ức chế sự tổng

hợp thành tế bào vi khuẩn. Thuốc gắn vào một hoặc nhiều protein gắn penicilin (PBPs), lần lượt ức chế tổng hợp peptidoglycan trong thành tế bào vi khuẩn, vì vậy ức chế sinh tổng hợp thành tế bào. Vì khuẩn bị tiêu hủy do tác động của các enzym tự tiêu thành tế bào (autolysin và murein hydrolase), trong khi lắp ráp thành tế bào bị ngừng lại.

Phổ kháng khuẩn

Giống như các cephalosporin thế hệ 1 (như cefadroxil, cephalexin), cefazolin có hoạt tính *in vitro* trên nhiều vi khuẩn Gram dương, nhưng phổ tác dụng hạn chế trên vi khuẩn Gram âm.

Đối với nhiều vi khuẩn Gram dương, hiệu quả tác dụng của cefazolin vẫn khá. Thuốc tác dụng mạnh trong các bệnh nhiễm khuẩn Gram dương do *Staphylococcus aureus* (kể cả chủng tiết penicilinase), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus beta-hemolyticus* nhóm A, *Streptococcus pneumoniae* và các chủng *Streptococcus* khác (nhiều chủng *Enterococcus* kháng cefazolin). Cefazolin cũng có tác dụng trên một số ít trực khuẩn Gram âm ura khí như: *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, *Proteus mirabilis* và *Haemophilus influenzae*. Tuy nhiên, sự kháng thuốc ngày càng tăng.

Nồng độ ức chế tối thiểu của cefazolin với các cầu khuẩn Gram dương nhạy cảm là 0,1 đến 1 microgam/ml; với phần lớn các vi khuẩn Gram âm nhạy cảm nồng độ cần phải lớn hơn 1 microgam/ml.

Kháng thuốc

Cefazolin không có tác dụng với *Enterococcus faecalis*. Trực khuẩn Gram âm ura khí khác (thường phát hiện ở các bệnh viện như *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*) đều kháng thuốc. Những vi khuẩn kỵ khí phân lập được ở miệng - hầu nói chung đều nhạy cảm, tuy vậy vi khuẩn kỵ khí như *Bacteroides fragilis* lại kháng thuốc.

Các cephalosporin thế hệ 1 đều không có tác dụng với các vi khuẩn Gram âm ura khí như *Serratia*, *Enterobacter* hoặc *Pseudomonas*.

Các chủng *Staphylococci* tiết penicilinase kháng penicilin có thể xem như kháng cefazolin, mặc dù kết quả *in vitro* trên các test nhạy cảm có thể cho thấy vi khuẩn nhạy cảm với thuốc.

Không dùng cefazolin để điều trị viêm nội tâm mạc do *Staphylococcus* kháng oxacilin, mặc dù xét nghiệm *in vitro* vẫn còn nhạy cảm.

Dược động học

Cefazolin hấp thu kém từ đường tiêu hóa, nên phải sử dụng qua đường tiêm mặc dù tiêm bắp gây đau. Ở người lớn có chức năng thận bình thường, sau khi tiêm bắp với liều 500 mg cefazolin, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được từ 30 - 44 microgam/ml sau từ 1 đến 2 giờ; khi tiêm tĩnh mạch liều 1 g nồng độ trong huyết thanh trung bình khoảng 188 microgam/ml sau 5 phút, 74 microgam/ml sau 1 giờ và 46 microgam/ml sau 2 giờ. Đối với trẻ em, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương đạt được sau 30 phút và ở khoảng 28 microgam/ml, sau khi tiêm bắp liều cefazolin từ 5 - 6,25 mg/kg. Khoảng 85% cefazolin trong máu liên kết với protein huyết tương. Nửa đời của cefazolin trong huyết tương khoảng 1,8 giờ và có thể tăng từ 20 đến 70 giờ ở những người bị suy thận.

Cefazolin khuếch tán vào xương, vào các dịch cổ trướng, màng phổi và hoạt dịch, nhưng khuếch tán kém vào dịch não tủy. Cefazolin đi qua nhau thai vào tuần hoàn thai nhi; vào sữa mẹ với nồng độ rất thấp.

Cefazolin được đào thải qua nước tiểu ở dạng không đổi, phần lớn qua lọc cầu thận và một phần nhỏ qua bài tiết ở ống thận; ít nhất 80% liều tiêm bắp được đào thải ở dạng không đổi qua nước tiểu trong 24 giờ. Với liều tiêm bắp 500 mg và 1 g, cefazolin đạt nồng độ đỉnh trong nước tiểu tương ứng khoảng 2 mg/ml và 4 mg/ml. Probenecid làm chậm đào thải cefazolin. Cefazolin được loại bỏ ở

một mức độ nào đó qua thẩm tách máu.

Cefazolin có nồng độ cao trong màng mạc dù lượng bài tiết qua màng ít.

Chỉ định

Cefazolin được chỉ định để điều trị các nhiễm khuẩn sau:

Nhiễm khuẩn đường hô hấp do *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Staphylococcus*, *Klebsiella* hoặc *H. influenzae*.

Nhiễm khuẩn da và mô mềm do *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*.

Nhiễm khuẩn xương và khớp do *S. aureus* còn nhạy cảm.

Một số trường hợp nhiễm khuẩn huyết và viêm nội tâm mạc do *Staphylococcus* và *Streptococcus*.

Một số trường hợp nhiễm khuẩn đường màng và tiết niệu sinh dục do *E. coli*, *Proteus miralilis*, *Klebsiella*, *S. aureus*.

Tuy nhiên tốt nhất vẫn là điều trị theo kháng sinh đồ.

Điều trị dự phòng nhiễm khuẩn trong phẫu thuật: Sử dụng cefazolin trong phẫu thuật có thể làm giảm tỉ lệ nhiễm khuẩn hậu phẫu ở những người bệnh đang trải qua những phẫu thuật có nguy cơ nhiễm khuẩn cao, hoặc phẫu thuật những chỗ có thể xảy ra nhiễm khuẩn hậu phẫu đặc biệt nghiêm trọng.

Chống chỉ định

Chống chỉ định đối với người bệnh mẫn cảm với cefazolin natri, với bất cứ thành phần nào trong công thức điều chế hoặc có tiền sử dị ứng với kháng sinh nhóm cephalosporin.

Thận trọng

Trước khi bắt đầu điều trị bằng cefazolin, phải điều tra kỹ về tiền sử dị ứng của người bệnh với cephalosporin, penicillin hoặc thuốc khác.

Đã có dấu hiệu cho thấy có dị ứng chéo một phần giữa penicillin và cephalosporin. Đã có thông báo về những người bệnh có những phản ứng trầm trọng (kể cả sốc phản vệ) với cả hai loại thuốc. Tốt hơn là nên tránh dùng cephalosporin cho người bệnh có tiền sử bị phản vệ do penicillin hoặc bị phản ứng trầm trọng khác qua trung gian globulin miễn dịch IgE (ví dụ: Phản vệ, phù mạch, mề đay).

Nếu có phản ứng dị ứng với cefazolin, phải ngừng thuốc và người bệnh cần được xử lý bằng các thuốc thường dùng (như epinephrin hoặc các amin co mạch, kháng histamin, hoặc corticosteroid).

Cần thận trọng khi kê đơn các kháng sinh phổ rộng cho những người có bệnh sỏi về dạ dày ruột, đặc biệt là bệnh viêm đại tràng.

Sử dụng cefazolin dài ngày có thể làm phát triển quá mức các vi khuẩn không nhạy cảm. Điều trị cefazolin dài ngày có thể gây bội nhiễm nấm và vi khuẩn, bao gồm tiêu chảy do *Clostridium difficile* và viêm đại tràng có màng giáp. Nếu có bội nhiễm cần có tri liệu thích hợp.

Khi dùng cefazolin cho người bệnh suy chức năng thận cần giảm liều sử dụng hàng ngày.

Việc dùng cefazolin qua đường tiêm vào dịch não tuy chưa được chấp nhận. Đã có những báo cáo về biểu hiện nhiễm độc nặng trên thần kinh trung ương, kể cả những cơn co giật, khi tiêm cefazolin theo đường này.

Thận trọng với người bệnh có tiền sử co giật, đặc biệt với người bệnh đồng thời bị suy thận vì có thể tăng nguy cơ co giật.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu về khả năng sinh sản trên chuột nhắt, chuột cổng và thỏ với các liều cao gấp 25 lần liều dùng cho người không cho thấy dấu hiệu tổn thương khả năng sinh sản hoặc có hại cho bào thai.

Cefazolin thường được xem như có thể sử dụng an toàn cho người mang thai. Có thể tiêm tĩnh mạch 2 g cefazolin, cách 8 giờ/lần, để điều trị viêm thận - bể thận cho người mang thai trong nửa cuối thai

kỳ. Chưa thấy tác dụng có hại đối với bào thai do thuốc gây nên. Tuy vậy, chưa có những nghiên cứu đầy đủ và kiểm soát chặt chẽ trên những người mang thai. Vì các nghiên cứu về khả năng sinh sản trên súc vật, không phải lúc nào cũng tiên đoán được các đáp ứng ở người, nên thuốc này phải dùng thận trọng và chỉ dùng cho người mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Nồng độ cefazolin trong sữa mẹ tuy thấp, cần sử dụng thận trọng cho người bệnh cho con bú, do có ba vấn đề tiềm tàng có thể xảy ra ở trẻ: Sự thay đổi của hệ vi khuẩn đường ruột, tác dụng trực tiếp lên trẻ đang bú, và kết quả sẽ bị nhiễu khi cần thử kháng sinh đồ ở trẻ bị sốt. Cần phải quan sát các chứng tiêu chảy, tưa lưỡi do nấm *Candida* và nỗi ban ở trẻ bú sữa của mẹ đang dùng cefazolin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Đã có thông báo về dị ứng với cefazolin ở người bệnh không bị dị ứng với penicillin, nhưng không rõ ti lệ chính xác.

Gần đây đã có thông báo về những trường hợp bị hoại tử biểu bì nhiễm độc và nhiều thông báo về ban mụn mủ phát triển toàn thân do cefazolin. Ước tính tỉ lệ xác thực bị dị ứng chéo lâm sàng giữa penicillin và cephalosporin là 1 đến 2%. Tuy nhiên, tốt hơn là nên tránh dùng cephalosporin trong trường hợp có tiền sử bị phản vệ do penicillin hoặc phản ứng trầm trọng khác qua trung gian globulin miễn dịch IgE.

Hầu như tất cả các cephalosporin đều có thể gây phản ứng từ giảm bạch cầu trung tính đến mất bạch cầu hạt. Tất cả các trường hợp xảy ra đều do các liều tích lũy cao trong một đợt điều trị. Thường thấy thiếu máu tan huyết miễn dịch trong quá trình điều trị với những liều rất cao.

Đã có tài liệu chứng minh rằng cefazolin gây cản trở việc tổng hợp yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K. Cần lưu ý theo dõi thời gian chảy máu ở người bệnh có nguy cơ (tiền sử chảy máu, giảm tiểu cầu hoặc sử dụng những thuốc ảnh hưởng đến chức năng tiểu cầu). Suy thận, rối loạn chức năng gan, tiền sử bệnh dạ dày - ruột và thiếu dinh dưỡng có thể làm tăng nguy cơ chảy máu ở người bệnh điều trị bằng cefazolin.

Vì có hai vị vòng ở vị trí 3 và 7 và là một dẫn xuất tetrazol có biểu hiện tương tự với phenyltetrazol gây co giật, nên rất có khả năng cefazolin gây co động kinh. Gần đây đã có báo cáo những trường hợp bị ngộ độc thần kinh với cefazolin sau khi dùng thuốc đường não thất và toàn thân.

Trên súc vật, cefazolin là loại cephalosporin đứng thứ hai về gây độc hại thận và gây thương tổn tương tự như cephaloridin. Tuy nhiên, còn chưa biết rõ mối liên quan về tính độc hại này trên người.

Có thể thấy các tác dụng không mong muốn sau:

Thần kinh trung ương: Sốt, co giật.

Da: Ngoại ban, ngứa, hội chứng Stevens - Johnson.

Tiêu hóa: Ả chảy, buồn nôn, nôn, co cứng cơ bụng, chán ăn, viêm đại tràng màng giáp, nấm candida ở miệng.

Tiết niệu sinh dục: Viêm âm đạo.

Gan: Enzym gan, viêm gan.

Máu: Tăng bạch cầu ura eosin, giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, tăng tiểu cầu.

Tại chỗ: Đau nơi tiêm, viêm tĩnh mạch.

Thận: Tăng nitơ phi protein huyết, tăng creatinin huyết thanh, suy thận.

Khác: Phản vệ.

Tác dụng không mong muốn nói chung cho các cephalosporin: Hoại tử thương bì nhiễm độc, đau bụng, ứ mật, bội nhiễm, bệnh thận nhiễm độc, thiếu máu không tái tạo, thiếu máu tan huyết. Xuất huyết, thời gian prothrombin kéo dài, giảm toàn thể huyết cầu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Người bệnh bị suy thận: Cần giảm liều. Phải theo dõi chức năng thận và công thức máu, nhất là khi điều trị liều cao và dài ngày. Nếu người bệnh bị phản ứng dị ứng hoặc quá mẫn nghiêm trọng, phải ngừng sử dụng cefazolin và tiến hành các biện pháp hỗ trợ (duy trì thông khí và sử dụng epinephrin, oxy, tiêm tĩnh mạch corticosteroid).

Các trường hợp bị viêm đại tràng màng giả thể nhẹ thường chỉ cần ngừng thuốc. Các trường hợp thể vừa và nặng, cần lưu ý cho dùng các dịch hoặc chất điện giải, bổ sung protein và điều trị bằng một kháng sinh có tác dụng lâm sàng điều trị viêm đại tràng do *Clostridium difficile*.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Dùng cefazolin natri theo đường tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, liều dùng được tính theo cefazolin khan. Cefazolin được tiêm bắp sâu vào các cơ lớn, tiêm chậm vào tĩnh mạch trong 5 phút hoặc tiêm truyền tĩnh mạch không liên tục 30 - 60 phút. Trước khi tiêm, phải kiểm tra dung dịch cefazolin, không được dùng nếu nhìn thấy có tiêu phân đặc biệt.

Cefazolin natri có thể được sử dụng theo đường màng bụng dùng trong dung dịch thẩm tách màng bụng và tiêm vào nội nhǎn cầu. Theo dõi kiểm tra chức năng thận định kỳ khi dùng kết hợp với các thuốc gây độc thận khác, kiểm tra chức năng gan. Theo dõi các triệu chứng của sốc mẫn cảm của thuốc đối với liều dùng đầu tiên. Có thể pha dung dịch tiêm tùy theo cỡ lọ như gợi ý trong bảng dưới đây:

Cỡ lọ	Lượng dung môi	Thể tích gần đúng	Nồng độ trung bình gần đúng
500 mg	4,0 ml	4,1 ml	125 mg/ml
500 mg	2,0 ml	2,2 ml	225 mg/ml
1 g *	2,5 ml	3,0 ml	330 mg/ml

* Lọ 1 g chỉ nên pha loãng với nước cất tiêm.

Lắc mạnh thuốc tiêm khi pha với dung môi.

Tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch: Pha thuốc theo hướng dẫn của bảng pha loãng ở trên.

Tiêm truyền tĩnh mạch liên tục hay gián đoạn: Pha loãng tiếp cefazolin đã pha ở trên với 50 - 100 ml của một trong những dung môi tương hợp đã ghi ở mục: *Dạng thuốc và hàm lượng*.

Liều lượng:

Liều người lớn: Liều người lớn thường dùng để điều trị các nhiễm khuẩn nhẹ gây bởi các cầu khuẩn Gram dương là 250 - 500 mg, cách 8 giờ một lần. Nghiêm khuẩn vừa đến nặng: từ 0,5 g - 1 g cách 6 - 8 giờ một lần. Nghiêm khuẩn nặng, đe doạ tính mạng: 1 - 1,5 g cách 6 giờ một lần, liều tăng tối 12 g/ngày đã được dùng nhưng rất ít trường hợp.

Dự phòng nhiễm khuẩn trong phẫu thuật, tiêm liều 1 g trước khi phẫu thuật 0,5 - 1 giờ. Đối với phẫu thuật kéo dài, tiêm tiếp liều 0,5 - 1 g trong khi phẫu thuật. Sau phẫu thuật tiêm liều 0,5 - 1 g, 6 - 8 giờ/lần trong 24 giờ hoặc tối 5 ngày cho một số trường hợp (như mổ tim hở và ghép cấy các bộ phận chỉnh hình).

Liều trẻ em: Độ an toàn và tác dụng của cefazolin đối với trẻ đẻ non và trẻ một tháng tuổi hoặc nhỏ hơn chưa được xác định. Trẻ em trên 1 tháng tuổi nhiễm khuẩn nhẹ đến vừa có thể dùng 25 - 50 mg/kg/ngày, chia làm 3 hoặc 4 lần/ngày; trường hợp nhiễm khuẩn nặng, liều có thể tăng lên tối đa 100 mg/kg thể trọng/ngày, chia làm 4 lần/ngày.

Dự phòng trước phẫu thuật: 20 - 30 mg/kg tiêm tĩnh mạch lúc gây mê (trong vòng 0,5 - 1 giờ trước khi mổ).

Liều đôi với người suy thận:

Cần giảm liều cho người suy thận. Tuy nhiên mức giảm liều có nhiều khuyến cáo khác nhau. Liều giảm dựa trên mức độ suy thận. Có thể sử dụng liều đề xuất theo các bảng dưới đây:

Bảng 1: Liều cho người lớn suy thận

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng	Cách dùng
35 - 54	Dùng liều thông thường	Thời khoảng giữa hai liều kéo dài ít nhất là 8 giờ
11 - 34	50 % liều thông thường	Cách nhau 12 giờ/lần
≤ 10	50 % liều thông thường	Cách nhau 18 - 24 giờ/lần

Bảng 2: Liều cho trẻ em trên một tháng tuổi bị suy thận

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng	Cách dùng
40 - 70	60% liều thông thường	Cách nhau 12 giờ/lần
20 - 40	25 % liều thông thường	Cách nhau 12 giờ/lần
5 - 20	10 % liều thông thường	Cách nhau 24 giờ/lần

Một số phác đồ điều trị.

Người lớn:

Viêm đường dẫn mật cấp: nhẹ: 250 - 500 mg tiêm bắp, cách 8 giờ/lần; vừa: 0,5 - 1 g tiêm bắp cách nhau 6 - 8 giờ; nặng (đe dọa tính mạng): 1 - 1,5 g tiêm bắp cách 6 giờ/lần, tối đa 12 g/ngày.

Viêm nội tâm mạc do tụ cầu hoặc *S.pneumoniae*: 1 - 1,5 g cách 6 giờ/lần, tối đa: 12 g/ngày.

Nếu do tụ cầu, van tim chưa can thiệp: 6 g/ngày, chia làm 3 lần đều nhau, cho trong 6 tuần. Có thể dùng cùng với gentamycin tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch hoặc không dùng cùng: 3 mg/kg/ngày chia làm 3 liều đều nhau, cho trong 3 - 5 ngày đầu phác đồ cefazolin.

Nếu do tụ cầu, van tim già: 6 g/ngày chia làm 3 liều đều nhau, cho trong 6 tuần hoặc lâu hơn và dùng phối hợp với gentamicin tiêm bắp hay tĩnh mạch (3 mg/kg/ngày chia làm 2 hoặc 3 liều đều nhau trong 2 tuần điều trị đầu) và tiêm tĩnh mạch hoặc uống rifampin (900 mg/ngày chia làm 3 liều đều nhau, trong 6 tuần hoặc lâu hơn).

Nếu do *S.pyogenes* hoặc *S.pneumoniae*: thời gian điều trị 4 tuần.

Dự phòng viêm nội tâm mạc trước thủ thuật: Dùng 1 liều duy nhất 1 g tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, cho trước khi làm thủ thuật 0,5 - 1 giờ.

Viêm đường hô hấp (viêm phổi do *S.pneumoniae*): 500 mg cách 12 giờ/lần.

Nhiễm khuẩn huyết: 1 - 1,5 g cách nhau 6 giờ/lần, tối đa 12 g/ngày.

Viêm đường tiết niệu (không biến chứng): 1 g cách 12 giờ/lần.

Dự phòng bệnh liên cầu khuẩn nhóm B chu sinh: liều ban đầu: 2 g tiêm tĩnh mạch, tiêm lúc chuyển dạ hoặc lúc vỡ màng ối, sau đó 1 g tiêm tĩnh mạch cách 8 giờ/lần cho tới khi đẻ.

Dự phòng trước, trong và sau phẫu thuật: 1 g tiêm bắp hay tĩnh mạch 0,5 - 1 giờ trước khi phẫu thuật. Trong khi phẫu thuật cho thêm 0,5 - 1 g tiêm bắp hoặc tĩnh mạch. 24 giờ sau phẫu thuật có thể cho 0,5 - 1 g tiêm bắp hoặc tĩnh mạch. Khi có nhiều nguy cơ (phẫu thuật tim mổ, tạo khớp giả), có thể liên tục trong 3 - 5 ngày sau phẫu thuật.

Trẻ em:

Điều trị viêm nội tâm mạc: chưa thay van tim: 100 mg/kg/ngày (tối đa 6g/ngày) chia làm 3 - 4 liều đều nhau, cho trong 6 tuần và có thể cho cùng hoặc không với gentamicin (3 mg/kg/ngày chia làm 3 liều đều nhau, cho trong 3 - 5 ngày đầu điều trị). Nếu đã

thay van tim, do tụ cầu: 100 mg/kg/ngày (tối đa 6 g/ngày) chia làm 3 - 4 liều đều nhau, cho trong 6 tuần hoặc lâu hơn, phối hợp cùng với gentamicin tiêm bắp hoặc tĩnh mạch (3 mg/kg/ngày chia làm 2 hoặc 3 liều đều nhau trong 2 tuần đầu điều trị và tiêm tĩnh mạch hoặc uống rifampin (20 mg/kg/ngày chia làm 3 liều đều nhau, cho trong 6 tuần hoặc lâu hơn).

Nếu viêm nội tâm mạc do *S. pyogenes* hoặc *S. pneumoniae*: thời gian điều trị: 4 tuần.

Dự phòng viêm nội tâm mạc do liên cầu khuẩn X-tan huyết (nhóm *viridans*): 1 liều duy nhất 50 mg/kg tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 0,5 - 1 giờ trước khi làm thủ thuật.

Dự phòng trước, trong và sau phẫu thuật: Phẫu thuật tim, lồng ngực tim: Cefazolin 20 - 30 mg/kg tiêm tĩnh mạch lúc tiền mê (0,5 - 1 giờ trước khi rạch da). Phẫu thuật thần kinh hoặc đường tiêu hóa, đường dẫn mật: 20 - 30 mg/kg tiêm tĩnh mạch lúc tiền mê (0,5 - 1 giờ trước khi rạch).

Nhiều nhà lâm sàng cho rằng không cần cho thuốc sau phẫu thuật tim, mạch máu, chỉnh hình tối 24 - 72 giờ sau phẫu thuật, vì có thể làm tăng nguy cơ kháng thuốc.

Tương tác thuốc

Dùng phối hợp cefazolin với probenecid có thể làm giảm đào thải cephalosporin qua óng thận, nên làm tăng và kéo dài nồng độ cephalosporin trong máu.

Dùng kết hợp cephalosporin với colistin (một kháng sinh polymyxin) làm tăng nguy cơ gây tổn hại thận.

Cefazolin có mạch nhánh methylthiadiazolthiol; giống như các cephalosporin có mạch nhánh N-methylthiotetrazol, cefazolin gây phản ứng giống disulfiram khi tác dụng với rượu và làm tăng tác dụng của các thuốc kháng vitamin K như warfarin.

Hoạt lực của cefazolin có thể được tăng lên khi dùng đồng thời với các tác nhân gây uric - niệu.

Cefazolin có thể làm giảm hoạt lực vắc xin thương hàn.

Độ ổn định và bảo quản

Lọ thuốc chưa pha: Bảo quản tránh ánh sáng và đê ở 15 - 30 °C. Cefazolin đã pha trong nước cát pha tiêm, dung dịch dextrose tiêm 5%, dung dịch natri clorid tiêm 0,9% giữ được ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng và trong 10 ngày nếu bảo quản trong tủ lạnh từ 2 - 8 °C.

Tương kỵ

Cefazolin natri tương kỵ với các aminoglycosid và nhiều chất khác. Không được trộn cùng với các kháng sinh khác.

Ở môi trường có pH trên 8,5 cefazolin có thể bị thủy phân và ở pH dưới 4,5 có thể tạo tủa cefazolin không tan.

Quá liều và xử trí

Xử trí quá liều cần được cân nhắc đến khả năng quá liều của nhiều loại thuốc, sự tương tác thuốc và được động học bất thường ở người bệnh.

Trường hợp người bệnh bị co giật, nên ngừng thuốc ngay lập tức, điều trị chống co giật nếu có chỉ định trên lâm sàng. Bảo vệ đường hô hấp của người bệnh, hỗ trợ thông khí và truyền dịch. Theo dõi cẩn thận và duy trì trọng pham vi cho phép các biểu hiện sống của người bệnh, như hàm lượng khí - máu, các chất điện giải trong huyết thanh... Trường hợp quá liều trầm trọng, đặc biệt ở người bệnh suy thận, có thể phối hợp lọc máu và truyền máu nếu điều trị bảo tồn thất bại. Tuy nhiên, chưa có dữ liệu nào ủng hộ cho cách điều trị này.

Thông tin qui chế

Cefazolin 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

Ajuzolin Inj; AlfaZole Inj.; AlpaZolin; Axuka; BaczoLine-1000; Beecezon; Bicilin; BiFaZo; BiofaZolin; Cipromizen inj.; Cefdivale; Cephazomid; Curazole; Denkaxym; Devicine Inj.; Elmaz; Erabru; Gastufa; Greenzolin; Harzong; Imezin; Intrazoline; Kazolin; Lefzomed; Medfurin; Midafaclo; Nefizoline; Niozacef; Novazef; Philfazolin; Schtzatzol; Shinzolin; SP. Cefazolin; Sprealin; Tafozin; Vicizolin; Wonzolin Inj; Yuhan Cefazolin; Zepilen; Zolicef; Zolinbac; Zolinicef; Zolival; Zovincef.

CEFDITOREN PIVOXIL

Tên chung quốc tế: Cefditoren pivoxil

Mã ATC: J01DD16

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 3.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 200 mg.

(Liều lượng tính theo cefditoren, 245 mg cefditoren pivoxil tương đương với 200 mg cefditoren).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cefditoren pivoxil là một kháng sinh bán tổng hợp nhóm cephalosporin thế hệ 3 được sử dụng theo đường uống dùng trong điều trị các bệnh nhiễm khuẩn cấp tính hoặc đợt cấp của viêm phổi, viêm mạn tính, viêm phổi mắc phải tại cộng đồng do các vi khuẩn nhạy cảm gây ra, bao gồm: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus pneumoniae* nhạy cảm với penicilin, *Moraxella catarrhalis*, viêm họng (*Streptococcus pyogenes*), nhiễm trùng da và tổ chức dưới da không biến chứng (*Staphylococcus aureus* không có đà kháng, *Streptococcus pyogenes*).

Cefditoren bền vững với nhiều loại beta-lactamase (bao gồm penicilinase và một số cephalosporinase) do các vi khuẩn Gram âm và Gram dương sinh ra. Tương tự như các cephalosporin thế hệ 3 hiện nay (cefdinir, cefixim, ceftibuten, cefpodoxim) cefditoren có phổ kháng các vi khuẩn Gram âm rộng hơn so với cephalosporin thế hệ thứ nhất và thứ hai. Hơn nữa, cefditoren tác dụng với các vi khuẩn Gram dương tốt hơn so với các cephalosporin thế hệ thứ ba khác vì cấu trúc cefditoren có nhóm methylthiazolyl, trong khi các cephalosporin thế hệ thứ ba khác không có.

Cơ chế tác dụng của cefditoren pivoxil tương tự như các kháng sinh thuộc nhóm cephalosporin thế hệ 3. Cefditoren pivoxil là một tiền dược (prodrug) có rất ít tác dụng kháng khuẩn. Cefditoren pivoxil được hấp thu theo đường tiêu hóa và bị thủy phân bởi các esterase để giải phóng thành cefditoren có hoạt tính và pivalat vào trong máu. Cefditoren có tác dụng ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn bằng cách gắn vào một hoặc nhiều protein gắn penicilin (penicillin-binding protein-PBPs) làm ức chế bước cuối cùng chuyển acid amin giữa các chuỗi peptid của tổng hợp peptidoglycan ở thành tế bào vi khuẩn, do đó ức chế sinh tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Vi khuẩn bị ly giải do hoạt tính của các enzym autolysin và murein hydrolase.

Dược động học

Cefditoren pivoxil được hấp thu theo đường tiêu hóa và bị thủy phân bởi các esterase thành cefditoren có hoạt tính và pivalat vào trong máu. Khi uống lúc đói liều 200 mg cefditoren, nồng độ cao nhất đạt được trong huyết tương khoảng 1,8 microgram/ml sau khi uống 1,5 đến 3 giờ. Sinh khả dụng khi uống lúc đói đạt được khoảng 14% và tăng lên nếu uống cùng bữa ăn có nhiều mỡ. Tỷ lệ gắn với protein huyết tương của cefditoren là 88%. Thể tích phân bố $9,3 \pm 1,6$ lít.

Cefditoren không bị chuyền hóa nhiều và bài tiết chính qua nước tiểu dưới dạng không đổi bằng lọc ở cầu thận và bài tiết ở ống thận. Thuốc có thể được thải trừ bằng lọc máu ngoài thận. Nửa đời thải trừ của thuốc khoảng 1,6 giờ và kéo dài hơn ở những bệnh nhân suy chức năng thận.

Pivalat được hình thành do quá trình thủy phân Cefditoren pivoxil sẽ kết hợp với carnitin trong máu tạo thành pivaloylcarnitin và được bài tiết ra ngoài qua nước tiểu.

Chỉ định

Điều trị các nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram âm, Gram dương nhạy cảm, bao gồm các nhiễm khuẩn đường hô hấp, nhiễm khuẩn da và tổ chức dưới da.

Điều trị viêm họng và viêm amidan do các chủng *Streptococcus pyogenes* (liên cầu β tan máu nhóm A) nhạy cảm. Mặc dù cefditoren có tác dụng tiêu diệt *Streptococcus pyogenes* vùng mũi họng, nhưng tác dụng của thuốc trong dự phòng thấp khớp vẫn còn đang được xem xét.

Điều trị các đợt cấp của viêm phế quản mạn tính mức độ nhẹ và vừa gây ra bởi các chủng *Haemophilus influenzae* (bao gồm cả chủng có tiết β-lactamase), *Haemophilus parainfluenzae* (bao gồm cả chủng có tiết β-lactamase), *Streptococcus pneumoniae* (chỉ với chủng nhạy cảm với penicilin), *Moraxella catarrhalis* (bao gồm cả chủng tiết β-lactamase).

Điều trị các trường hợp viêm phổi mắc phải tại cộng đồng gây ra bởi các chủng *Haemophilus influenzae* (bao gồm cả chủng có tiết β-lactamase), *Haemophilus parainfluenzae* (bao gồm cả chủng có tiết β-lactamase), *Streptococcus pneumoniae* (chỉ với chủng nhạy cảm với penicilin), *Moraxella catarrhalis* (bao gồm cả chủng có tiết β-lactamase).

Điều trị nhiễm khuẩn da và tổ chức dưới da gây ra bởi các chủng *Staphylococcus aureus* (bao gồm cả chủng có tiết β-lactamase), *Streptococcus pyogenes* nhạy cảm.

Chống chỉ định

Quá mẫn với cefditoren, các cephalosporin khác và bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thiếu hụt carnitin hoặc rối loạn chuyển hóa bẩm sinh dẫn tới thiếu hụt carnitin trên lâm sàng.

Quá mẫn với protein của sữa.

Không khuyến cáo sử dụng cho trẻ dưới 12 tuổi.

Thận trọng

Điều trị bằng kháng sinh bao gồm cả cefditoren có thể làm mất cân bằng hệ vi sinh ở đại tràng, làm cho *Clostridium difficile* phát triển quá mức. Tiêu chảy do *Clostridium difficile* và viêm đại tràng giả mạc có thể ở mức độ từ nhẹ đến nguy kịch. Các siêu độc tố do *Clostridium difficile* tiết ra gây ra tăng tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong do kháng sinh và phải cắt bỏ đại tràng. Cần theo dõi biểu hiện này trong quá trình điều trị.

Cần theo dõi và phát hiện các biểu hiện quá mẫn khi dùng cefditoren. Thận trọng khi sử dụng cho người bệnh có tiền sử quá mẫn với penicilin (đặc biệt là những trường hợp quá mẫn biểu hiện qua trung gian IgE như phản vệ, mày đay).

Thận trọng khi sử dụng cho người bệnh có tiền sử co giật, nếu trong trường hợp có kèm theo suy thận, nguy cơ co giật tăng cao. Sử dụng thận trọng cho những trường hợp suy gan, suy thận, hiệu chỉnh liều nếu người bệnh suy thận nặng.

Đối với người bệnh thiếu hụt carnitin, không sử dụng cefditoren kéo dài do cefditoren gây tăng đào thải carnitin.

Do cefditoren có thể gây kéo dài thời gian prothrombin, vì vậy cần thận trọng khi sử dụng ở những người bệnh có rối loạn chảy máu.

Viên nén cefditoren có chứa tá dược natri caseinat, có thể gây phản ứng quá mẫn ở những người bệnh có tiền sử quá mẫn với protein của sữa.

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu trên động vật không thấy các phản ứng bất lợi đối với thai nhi. Các cephalosporin qua được nhau thai và được coi là an toàn với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc phân bố được vào trong sữa mẹ, vì vậy sử dụng thận trọng với những phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR >10%:

Tiêu chảy (11 - 15%).

ADR từ 1 đến 10%:

Hệ thần kinh trung ương: Đau đầu (2 - 3%).

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng glucose máu (1 - 2%).

Tiêu hóa: Buồn nôn (4 - 6%), đau bụng (2%), chán ăn (1 - 2%), nôn (1%).

Sinh dục: Viêm âm đạo (3 - 6%).

Huyết học: Giảm hematocrit (2%).

Thận: Đái máu (3%), bạch cầu niệu (2%).

ADR <1% (hiếm gặp nhưng quan trọng hoặc gây đe dọa tính mạng)

Suy thận cấp, dị ứng, đau khớp, hen phế quản, tăng nitơ phi protein máu, giảm calci máu, tăng thời gian đông máu, hồng ban cố định nhiễm sắc, nhiễm nấm, tăng glucose huyết, viêm phổi kẽ, giảm bạch cầu, tăng kali máu, giảm natri máu, viêm đại tràng giả mạc, hội chứng Stevens-Johnson, xuất huyết giảm tiểu cầu, hoại tử da nhiễm độc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phương pháp xử trí một số ADR như sau:

Nếu có viêm đại tràng giả mạc hoặc tiêu chảy do *Clostridium difficile*, thường phải ngừng kháng sinh. Có trường hợp chỉ cần ngừng kháng sinh là hết triệu chứng. Những trường hợp tiêu chảy vừa và nặng cần phải truyền dịch, điện giải, bổ sung protein, kháng sinh có tác dụng với *Clostridium difficile* (như metronidazol uống hoặc vancomycin). Trường hợp cần thiết phải phẫu thuật cắt đại tràng.

Nếu có quá mẫn do cefditoren, cần ngừng cefditoren và điều trị triệu chứng phù hợp.

Giảm tác dụng của prothrombin có thể xảy ra với những đối tượng có nguy cơ (người bệnh suy thận, suy gan, dinh dưỡng kém, sử dụng kháng sinh kéo dài, điều trị dài hạn với thuốc chống đông), những trường hợp này phải theo dõi thời gian đông máu và bổ sung vitamin K.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Uống thuốc cùng với bữa ăn nhằm làm tăng hấp thu thuốc vào máu. Cefditoren uống dưới dạng cefditoren pivoxil nhưng liều tính theo cefditoren, 245 mg cefditoren pivoxil tương đương 200 mg cefditoren.

Liều lượng

Liều dùng ở trẻ em trên 12 tuổi và người lớn: 200 - 400 mg/lần, 2 lần/ngày.

Điều trị viêm họng và amidan: 200 mg/lần, 2 lần/ngày, trong 10 ngày.

Điều trị nhiễm khuẩn đường hô hấp: Đợt cấp của viêm phế quản mạn tính: 400 mg/lần, 2 lần/ngày, trong 10 ngày; viêm phổi mắc phải tại cộng đồng: 400 mg/lần, 2 lần/ngày trong 14 ngày.

Điều trị nhiễm khuẩn da và tổ chức dưới da: 200 mg/lần, 2 lần/ngày, trong 10 ngày.

Liều ở người bệnh suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều nếu người bệnh nhân suy thận nhẹ (Cl_{cr} 50 - 80 ml/phút), nhà sản xuất khuyến cáo chỉ dùng tối đa 200 mg/lần, 2 lần/ngày cho những người bệnh suy thận vừa (Cl_{cr} 30 - 49 ml/phút) và 200 mg/lần, 1 lần 1 ngày cho người bệnh suy thận nặng ($\text{Cl}_{\text{cr}} < 30 \text{ ml/phút}$). Những người bệnh suy thận giai đoạn cuối chưa xác định được liều phù hợp.

Liều ở bệnh nhân suy gan: Nhà sản xuất khuyến cáo không cần hiệu chỉnh liều ở người bệnh suy gan mức độ nhẹ và vừa. Chưa có thông tin về dược động học của cefditoren ở những người bệnh suy gan nặng.

Đối với người cao tuổi: Không có khuyến cáo đặc biệt về liều nếu người bệnh có chức năng thận bình thường.

Tương tác thuốc

Tăng tác dụng/độc tính: Probenecid làm tăng nồng độ cefditoren trong huyết tương do đó làm tăng tác dụng/độc tính của cefditoren. **Giảm tác dụng:** Các antacid, thuốc ức chế bơm proton và thuốc đối kháng thụ thể H_2 làm giảm hấp thu cefditoren, vì vậy làm giảm tác dụng/độc tính của cefditoren. Tránh sử dụng đồng thời các thuốc này với cefditoren.

Tương tác thức ăn: Thức ăn làm tăng hấp thu cefditoren. Bữa ăn có nhiều mỡ có thể làm sinh khả dụng của thuốc tăng lên tối đa.

Tương tác về xét nghiệm: Có thể gây ra phản ứng Coombs trực tiếp dương tính, test ferricyanid âm tính giả, test glucose niệu dương tính giả khi dùng Clinitest.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc được bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Tránh ánh sáng và ẩm.

Tên thương mại

Meiact; Zinecox 200; Zinecox RTC 400.

CEFEPIM

Tên chung quốc tế: Cefepime.

Mã ATC: J01DE01

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 4.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột cefepim hydrochlorid để pha tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp: Lọ 0,5 g; 1 g; 2 g tính theo cefepim base khan.

Dịch truyền tĩnh mạch (đã được đóng băng) chứa 20 mg cefepim base khan (dạng cefepim hydrochlorid) trong mỗi ml dung dịch dextrose 2%: Loại 1 g (50 ml) và 2 g (100 ml).

Liều lượng được tính theo lượng cefepim base khan: 1 g cefepim base khan tương ứng với 1,19 g cefepim hydrochlorid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cefepim là thuốc kháng sinh bán tổng hợp nhóm cephalosporin thế hệ 4 do có phổ tác dụng rộng hơn các cephalosporin thế hệ 3. Thuốc được dùng theo đường tiêm. Thuốc có tác dụng kháng khuẩn do ức chế tổng hợp mucopeptid ở thành tế bào vi khuẩn: Thuốc gắn vào một hoặc nhiều protein gắn penicilin (PBP), là các protein tham gia vào thành phần cấu tạo màng tế bào vi khuẩn, ức chế bước cuối cùng chuyển hóa peptit của quá trình tổng hợp màng tế bào vi khuẩn, dẫn đến ức chế sinh tổng hợp thành tế bào.

Cefepim có phổ tác dụng chống lại các vi khuẩn Gram âm bao gồm các vi khuẩn nhạy cảm với hầu hết các cephalosporin thế hệ 3, tuy nhiên thuốc cũng có tác dụng đối với một số vi khuẩn Gram âm đã kháng hầu hết các cephalosporin thế hệ 3 như *Pseudomonas*

aeruginosa và một số *Enterobacteriaceae*. Tác dụng chống *Pseudomonas aeruginosa* tương tự hoặc kém hơn ceftazidim, mặc dù thuốc có thể tác dụng trên một vài chủng đã kháng ceftazidim. So với các cephalosporin thế hệ 3, cefepim có hoạt tính *in vitro* mạnh hơn trên một số vi khuẩn Gram dương như *Staphylococci*.

Phổ kháng khuẩn:

Các vi khuẩn nhạy cảm *in vitro* với thuốc gồm có *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, các chủng *Staphylococcus* (trừ *Staphylococcus aureus* kháng methicilin) và các chủng *Streptococcus*. Cefepim không bị beta-lactamase của các vi khuẩn Gram âm thủy phân và có thể có tác dụng lên một số chủng *Enterobacteriaceae* và *P. aeruginosa* kháng cefotaxim hay ceftazidin. Cefepim có tác dụng lên các vi khuẩn Gram dương (như các *Staphylococcus*) mạnh hơn ceftazidim và có tác dụng tương tự như ceftriaxon. Thuốc tác dụng yếu lên các vi khuẩn ký khí, nhất là *Bacteroides fragilis*.

Cefepim được dùng theo đường tiêm để điều trị nhiễm khuẩn đường niệu nặng có biến chứng (kể cả trường hợp có viêm bể thận kèm theo) do các chủng *E. coli* hoặc *Klebsiella pneumoniae* hoặc *Proteus mirabilis* nhạy cảm với thuốc.

Cefepim cũng được dùng để điều trị nhiễm khuẩn da và cấu trúc của da do các chủng *Staphylococcus aureus* nhạy cảm với methicilin hoặc do *Streptococcus pyogenes* nhạy cảm với cefepim.

Cefepim được dùng để điều trị viêm phổi nặng, viêm phổi có kèm theo nhiễm khuẩn huyết do các chủng *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp. nhạy cảm với thuốc. Cefepim cũng còn được chỉ định trong điều trị nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn nhạy cảm với thuốc.

Kháng thuốc: Những chủng *Staphylococci* tiết penicilinase kháng penicilin (*Staphylococci* kháng methicilin) được coi như kháng cefepim, mặc dù các kết quả *in vitro* có thể thấy vi khuẩn vẫn nhạy cảm với thuốc.

Ở Việt Nam đã thấy kháng cefepim ít nhiều với các chủng *Pseudomonas* kể cả *Pseudomonas aeruginosa*; *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Proteus*, *Serratia*, *Acinetobacter* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., các trực khuẩn Gram âm (*Achromobacter*, *Chriseo monas*, *Flavobacterium*, *Pasteurella*...).

Hiện nay, cefepim là thuốc kháng sinh ít bị *P. aeruginosa* kháng nhất. Cần sử dụng cefepim một cách hợp lý để tránh tăng nhanh sự kháng cefepim của *P. aeruginosa*. Sử dụng không đúng thuốc kháng sinh, nhất là thuốc kháng sinh phổ rộng sẽ làm cho tình trạng kháng thuốc kháng sinh tăng lên; chỉ dùng kháng sinh có phổ rộng như cefepim cho một số trường hợp thật cần thiết: Nhiễm khuẩn nặng đe dọa mạng sống của người bệnh.

Dược động học

Dược động học của cefepim là tuyến tính trong khoảng liều từ 250 mg đến 2 g tiêm tĩnh mạch hoặc từ 500 mg đến 2 g tiêm bắp và không thay đổi trong quá trình điều trị. Cefepim được hấp thu nhanh và hoàn toàn khi tiêm bắp. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh tùy thuộc vào liều. Sau khi tiêm bắp 1,5 giờ, liều 500 mg và 1g, nồng độ đỉnh trong huyết thanh vào khoảng 14 và 30 microgam/ml (lần lượt). Sau khi tiêm tĩnh mạch 30 phút với liều tương tự như trên, nồng độ đỉnh trong huyết thanh lần lượt vào khoảng 40 và 80 microgam/ml. Khoảng 16 - 19% liều được gắn vào protein huyết tương, không phụ thuộc vào nồng độ thuốc trong huyết tương.

Cefepim phân bố rộng khắp vào các mô và dịch cơ thể kể cả nước tiểu, mật, túi mật, dịch màng bụng, dịch phế quản, đờm, ruột thừa, tuyến tiền liệt và đạt được nồng độ cao trong mật. Cefepim phân bố vào sữa người với nồng độ thấp, sau khi tiêm truyền tĩnh mạch trên 1 giờ với một liều 1 g, nồng độ đỉnh của thuốc trong sữa trung

bình khoảng 1,2 microgam/ml. Trong khoảng liều từ 250 mg đến 2 g, sự phân bố ở mô không thay đổi. Cefepim qua được hàng rào máu não và phân bố vào dịch não tủy. Ở người bệnh cứ 8 giờ lại tiêm một liều 50 mg/kg, thì nồng độ trong dịch não tủy là 3,3 đến 6,7 mg/lít. Thể tích phân bố do ở giai đoạn ổn định khoảng 14 - 20 lít. Trong cơ thể, cefepim rất ít bị chuyển hóa (chỉ khoảng 7% liều), khoảng 85% liều tiêm đào thải dưới dạng không bị thay đổi, theo nước tiểu qua lọc cầu thận. Độ thanh thải cefepim của thận là khoảng 130 ml/phút. Đặc điểm được động học của cefepim không bị thay đổi ở người cao tuổi có chức năng thận bình thường và ở người bị rối loạn chức năng gan, nên không cần thiết phải giảm liều ở những người bệnh này.

Nửa đời trong huyết tương của cefepim khoảng 2 giờ và kéo dài ở người suy thận, bởi vậy với những người bệnh này cần giảm liều theo mức lọc cầu thận. Nửa đời trong huyết tương của cefepim ở người lớn chức năng thận bình thường là 2 giờ - 2,3 giờ. Ở trẻ em 2 tháng tuổi - 6 tháng tuổi là 1,9 giờ, trẻ trên 6 tháng tuổi đến 16 tuổi là 1,5 - 1,7 giờ. Nửa đời trong huyết tương ở người suy thận có độ thanh thải 31 - 60 ml/phút là 4,9 giờ, độ thanh thải creatinin 10 - 30 ml/phút có nửa đời là 10,5 giờ và độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút, nửa đời là 13,5 giờ. Không có hiện tượng tích lũy thuốc ở người tiêm tĩnh mạch 2 g cách 8 giờ/lần trong 9 ngày.

Cefepim được lọc ở cầu thận, thải trừ ra nước tiểu dưới dạng không đổi.

Người lớn chức năng thận bình thường, tiêm cefepim liều đơn thi 80 - 82% thuốc được bài tiết ra nước tiểu. Trẻ em từ 2 tháng tuổi đến 11 tuổi thì 60% lượng thuốc được bài tiết ra nước tiểu. Thảm tách máu và thảm tách màng bụng có thể loại trừ được cefepim trong hệ tuần hoàn. 45 - 68 % được loại trừ bằng thảm tách máu.

Được động học không thay đổi ở người cao tuổi có chức năng thận bình thường, ở trẻ em trên 2 tháng tuổi, ở người suy gan.

Chỉ định

Nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn nhạy cảm bao gồm:

Nhiễm khuẩn nặng đường niệu có biến chứng (kể cả có viêm bể thận kèm theo).

Viêm phổi nặng kèm theo nhiễm khuẩn huyết.

Nhiễm khuẩn nặng ở da và cấu trúc của da.

Viêm màng não.

Nhiễm trùng huyết.

Nhiễm khuẩn trong ổ bụng có biến chứng ở người lớn: phổi hợp với metronidazol tiêm tĩnh mạch.

Điều trị theo kinh nghiệm: Sốt kèm giảm bạch cầu trung tính ở người lớn, trẻ em trên 2 tháng tuổi.

Chống chỉ định

Có tiền sử dị ứng với cefepim hoặc bất cứ thành phần nào trong công thức hoặc với kháng sinh nhóm cephalosporin khác.

Thận trọng

Người bệnh có tiền sử phản ứng phản vệ với penicilin (khoảng 5 - 10% người dị ứng với kháng sinh nhóm penicilin có dị ứng chéo với kháng sinh nhóm cephalosporin). Trường hợp nhiễm khuẩn nặng phải dùng thuốc loại beta-lactam, có thể dùng cephalosporin cho người bệnh dị ứng với penicilin nhưng phải theo dõi chặt chẽ và phải có sẵn sàng các phương tiện điều trị sốc phản vệ.

Theo dõi những dấu hiệu của sốc phản vệ trong khi sử dụng liều thuốc đầu tiên.

Giảm liều ở người bệnh suy thận.

Khi sử dụng thuốc kéo dài có thể gây nhiễm nấm hoặc tăng sinh nhiễm khuẩn, bao gồm nhiễm *Clostridium difficile* liên quan đến

tiêu chảy và viêm đại tràng màng giáp. Nếu xảy ra tăng sinh nhiễm khuẩn cần bắt đầu một liệu pháp điều trị phù hợp.

Cần kiểm tra bằng mắt các dung dịch thuốc cefepim trước khi tiêm để xem có tua không.

Chưa xác định được tác dụng và tính an toàn của thuốc ở trẻ sơ sinh và trẻ dưới 2 tháng tuổi.

Một số kháng sinh cephalosporin (trong đó có cefepim) có khả năng gây động kinh, co giật, đặc biệt trên bệnh nhân có chức năng thận suy giảm mà không được hiệu chỉnh giảm liều kháng sinh. Dùng thận trọng cho bệnh nhân có tiền sử bị co giật, đặc biệt ở bệnh nhân suy thận vì có thể tăng nguy cơ co giật. Trong quá trình điều trị nếu xuất hiện co giật nên ngừng thuốc và sử dụng các thuốc điều trị động kinh thích hợp.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên động vật thí nghiệm không thấy có ảnh hưởng độc cho thai. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu đầy đủ và kiểm soát chặt chẽ về sử dụng cefepim cho người mang thai, nên cần phải cân nhắc kỹ lợi hại cho mẹ và cho thai nhi khi chỉ định; chỉ nên dùng thuốc cho người mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Một lượng nhỏ cefepim vào sữa mẹ. Nên sử dụng thận trọng thuốc đối với người cho con bú. Có 3 vấn đề có thể xảy ra cho trẻ bú sữa người mẹ dùng cefepim: Thay đổi vi khuẩn chí trong ruột, tác động trực tiếp của thuốc lên trẻ, trở ngại cho đánh giá kết quả nuôi cấy vi khuẩn cần làm khi có sốt cao. Cần theo dõi trẻ bú sữa người mẹ có dùng cefepim. Chưa xác định được độ an toàn và tác dụng của cefepim ở trẻ dưới 2 tháng tuổi.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Ia chảy, buồn nôn, nôn.

Da: Phát ban, đau chỗ tiêm, ngứa.

Hệ thần kinh trung ương: Bồn chồn, đau đầu.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Sốt, nhức đầu.

Máu: Tăng bạch cầu ura acid, giảm bạch cầu hạt, test Coombs trực tiếp dương tính mà không có tan huyết.

Tuần hoàn: Viêm tắc tĩnh mạch (nếu tiêm tĩnh mạch).

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, bệnh nấm *Candida* ở miệng.

Da: Mày đay, ngứa.

Gan: Tăng các enzym gan (phục hồi được).

Thần kinh: Dị cảm.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, phù, chóng mặt.

Máu: Giảm bạch cầu trung tính.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp, giãn mạch.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng, viêm đại tràng giả mạc, đau bụng.

Thần kinh: Chuột rút, áo giác, rung giật cơ, co giật.

Tâm thần: Lú lẫn.

Cơ - xương: Đau khớp.

Niệu sinh dục: Viêm âm đạo.

Mắt: Nhìn mờ.

Tai: Ù tai.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng thuốc.

Trường hợp bị viêm đại tràng giả mạc: Ngừng dùng cefepim và thay bằng thuốc kháng sinh thích hợp khác (vancomycin); tránh dùng các thuốc chống ia chảy.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Có thể sử dụng cả đường tiêm bắp và đường tiêm tĩnh mạch. Nên truyền tĩnh mạch nhưng cũng có thể tiêm bắp sâu khi có chỉ định, phụ thuộc vào mức độ nặng của nhiễm khuẩn. Nhà sản xuất khuyến cáo chỉ tiêm bắp đối với nhiễm khuẩn nhẹ và vừa, viêm đường tiết niệu hoặc khi thấy tiêm bắp thích hợp hơn.

Tiêm tĩnh mạch chậm 3 - 5 phút dung dịch chứa 100 mg/ml hoặc truyền tĩnh mạch ngắt quãng trong khoảng 30 phút, hoặc tiêm sâu vào bắp thịt lớn với liều lượng cefepim tùy theo mức độ nặng nhẹ. Truyền tĩnh mạch ngắt quãng: Với loại thuốc bột pha tiêm cefepim, pha chế dịch truyền như sau: Cho 50 ml dịch truyền tĩnh mạch (ví dụ dung dịch natri clorid 0,9%, dextrose 5%, Ringer lactat và dextrose 5%) vào lọ thuốc chứa 1 g hay 2 g cefepim để có nồng độ thuốc tương ứng là 20 hay 40 mg/ml; nếu pha 100 ml dịch truyền tĩnh mạch vào lọ thuốc chứa 1 g hay 2 g cefepim thì sẽ có nồng độ tương ứng là 10 hay 20 mg/ml. Một cách khác là pha 1 g hay 2 g cefepim (theo nhãn dán trên lọ thuốc) với 10 ml dịch truyền tĩnh mạch để có dung dịch có nồng độ thuốc tương ứng vào khoảng 100 hay 160 mg/ml. Liều thuốc cần dùng sẽ được tính và cho vào dịch truyền tĩnh mạch.

Tiêm bắp: Muốn pha các dung dịch để tiêm bắp thì cho 2,4 ml dung môi thích hợp (ví dụ: nước cát pha tiêm, dung dịch natri clorid 0,9%, dung dịch glucose 5%, lidocain hydrochlorid 0,5 hoặc 1%) vào lọ thuốc có chứa 1 g cefepim để tạo dung dịch có nồng độ thuốc xấp xỉ 280 mg/ml.

Liều dùng:

Liều thường dùng:

Trẻ em trên hai tháng tuổi đến 16 tuổi (thể trọng < 40 kg): Tiêm bắp hay tĩnh mạch 50 mg/kg cách 8 - 12 giờ một lần (liều tối đa không vượt quá liều cho người lớn).

Người lớn: Tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp 1 - 2 g cách 8 - 12 giờ một lần.

Liều dùng gợi ý cho một số bệnh chuyên khoa:

Trẻ em trên hai tháng tuổi và trẻ thể trọng dưới 40 kg:

Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da (không có biến chứng) và viêm phổi: Tiêm tĩnh mạch 50 mg/kg cách 12 giờ một lần, dùng trong 10 ngày.

Giảm bạch cầu trung tính, có sót: Tiêm tĩnh mạch 50 mg/kg cách 8 giờ một lần, dùng trong 7 ngày hoặc tới khi hết giảm bạch cầu trung tính.

Nhiễm khuẩn đường niệu có hoặc không có biến chứng: Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch 50 mg/kg cách 12 giờ một lần, dùng trong 7 - 10 ngày. Lưu ý người bệnh có nhiễm khuẩn nhẹ hoặc vừa chỉ nên tiêm bắp.

Người lớn:

Nhiễm khuẩn nặng ở ổ bụng: Tiêm tĩnh mạch 2 g cách 12 giờ một lần, dùng trong 7 - 10 ngày, phối hợp với metronidazol (tiêm riêng rẽ).

Viêm phổi: Nhiễm khuẩn trong bệnh viện, 1 - 2 g cách 8 - 12 giờ một lần. Chú ý: Liệu pháp điều trị có thể thay đổi từ 7 - 21 ngày; thường sẽ kéo dài nếu nhiễm *Pseudomonas*. Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng: 1 - 2 g cách 12 giờ một lần, dùng trong 10 ngày.

Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da (không có biến chứng): Tiêm tĩnh mạch 2 g cách 12 giờ một lần, dùng trong 10 ngày.

Nhiễm khuẩn đường niệu (có hoặc không có biến chứng): Bệnh nhẹ đến vừa, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch 0,5 - 1 g cách 12 giờ một lần, dùng trong 7 - 10 ngày. Bệnh nặng: Tiêm tĩnh mạch 2 g cách 12 giờ một lần, dùng trong 10 ngày.

Viêm màng não mủ và tổn thương thần kinh trung ương do các vi khuẩn Gram âm nhạy cảm (Ví dụ: *H.influenzae*, *Neisseria*

meningitis, *E. coli*, *P. aeruginosa*) hoặc do các vi khuẩn gram dương nhạy cảm (ví dụ: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*). Người lớn, liều cefepim truyền tĩnh mạch 2 g, cách 8 giờ một lần. Trẻ em trên 2 tháng tuổi đến 15 tuổi, liều 50 mg/kg, cách 8 giờ một lần, trong 7 - 10 ngày. Thời gian điều trị tùy theo từng người bệnh dựa trên đáp ứng với điều trị. Đối với nhiễm khuẩn do *H. Influenzae*, hoặc *N. meningitidis*, thời gian điều trị được khuyến cáo: 7 ngày; do *S. pneumoniae*: 10 - 14 ngày; do vi khuẩn gram âm hiếm khí: 21 ngày.

Giảm bạch cầu trung tính có sót (đơn trị liệu): Tiêm tĩnh mạch 2 g cách 8 giờ một lần, dùng trong 7 ngày hoặc tới khi hết giảm bạch cầu trung tính.

Áp xe não, ngăn ngừa nhiễm khuẩn sau phẫu thuật thần kinh: Tiêm tĩnh mạch 2 g cách 8 giờ một lần, phối hợp với vancomycin (500 mg, cách 8 giờ một lần).

Điều chỉnh liều lượng ở người suy thận:

Người bị suy thận (độ thanh thải creatinin < 60 ml/phút), dùng liều ban đầu bằng liều cho người có chức năng thận bình thường. Tính toán liều duy trì theo độ thanh thải creatinin của người bệnh (đo hoặc ước tính). Có thể dùng công thức dưới đây để ước tính độ thanh thải creatinin (Cl_{cr}) của người bệnh:

Với nam giới:

$$Cl_{cr} (\text{ml/phút}) = \frac{(140 - \text{số tuổi}) \times \text{thể trọng (kg)}}{72 \times \text{nồng độ creatinin huyết thanh}}$$

Với nữ giới:

$$Cl_{cr} (\text{ml/phút}) = 0,85 \times Cl_{cr} \text{ nam.}$$

Trong đó:

Tuổi tính theo năm

Nồng độ creatinin huyết thanh tính theo mg/100 ml.

Liều duy trì dựa trên độ thanh thải creatinin (ml/phút) so với liều bình thường được khuyến cáo áp dụng theo bảng sau:

Độ thanh thải Creatinin (ml/phút)	Liều duy trì khuyên dùng			
	> 60 (liều thường dùng)	500 mg cách 12 giờ một lần	1 g cách 12 giờ một lần	2 g cách 12 giờ một lần
30 - 60	500 mg cách 24 giờ một lần	1 g cách 24 giờ một lần	2 g cách 24 giờ một lần	2 g cách 12 giờ một lần
11 - 29	500 mg cách 24 giờ một lần	500 mg cách 24 giờ một lần	1 g cách 24 giờ một lần	2 g cách 24 giờ một lần
< 11	250 mg cách 24 giờ một lần	250 mg cách 24 giờ một lần	500 mg cách 24 giờ một lần	1 g cách 24 giờ một lần

Do được động học của cefepim tương tự như nhau đối với người lớn và trẻ em, nhà sản xuất khuyến cáo đối với người bệnh là trẻ em bị suy thận việc giảm liều áp dụng tương tự như đã khuyến cáo đối với người lớn bị suy thận.

Người lớn đang thải tách máu dùng liều đầu tiên 1 g cefepim một lần/ngày, sau đó dùng liều 500 mg một lần mỗi ngày để điều trị các nhiễm khuẩn hoặc dùng 1 g một lần mỗi ngày đối với nhiễm khuẩn ở người bệnh giảm bạch cầu trung tính có sót.

Vì 68% lượng cefepim trong cơ thể mất đi sau 3 giờ lọc máu, nên đối với người bệnh đang lọc máu thì sau mỗi lần lọc cần bù đắp lại bằng một liều tương đương với liều ban đầu.

Người bệnh đang thâm tách màng bụng ngoại trú thì nên cho liều thường dùng cách 48 giờ một lần hơn là cách 12 giờ một lần. Liều 2 g cách 48 giờ dùng cho người bệnh giảm bạch cầu trung tính có sốt.

Tương tác thuốc

Amikacin kết hợp với cefepim ít gây nguy cơ độc với thận hơn là gentamicin hoặc tobramycin kết hợp với cefalotin. Tránh dùng đồng thời với furosemid, vì dễ gây điếc.

Hoạt lực của cefepim có thể tăng khi dùng đồng thời với các tác nhân gây uric niệu.

Cefepim có thể làm giảm hoạt lực của vắc xin thương hàn.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ dưới 30 °C và tránh ánh sáng.

Các dung dịch thuốc đã pha để tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp giữ được ổn định trong vòng 18 - 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng 20 - 25 °C; nếu để ở tủ lạnh 2 - 8 °C thì giữ được ổn định 7 ngày.

Tương kỵ

Nếu dùng đồng thời cefepim với aminoglycosid, ampicilin (ở nồng độ cao hơn 40 mg/ml), metronidazol, vancomycin hoặc aminophilin thì phải truyền riêng rẽ các thuốc trên.

Cefepim tương hợp với các dung dịch hoặc dung môi sau: Dung dịch natri clorid 0,9%, glucose 5% hay 10%, dung dịch Ringer lactat, natri lactat M/6.

Quá liều và xử trí

Lọc máu thận nhân tạo hoặc lọc máu qua màng bụng: Lọc máu trong 3 giờ sẽ lấy đi được 68% lượng cefepim trong cơ thể.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Alpime; Amfapime; Bapexim; Capime; Cebapan; Cebopim-BCPP; Cefepibiotic; Cefepima Libra; Cefepimark; Ceficad 1000; Cefimen K; Cefistar 1000; Cefpin; Cefpitum; Cemoxi Inj; Cepimstad; Cledwyn 1000; Cledwyn 2000; Dalipim; Dicifepim; Dixapim; Donzime; Ecepim; Emetrime; Emipexim; Empixel Inj; Epepim; Fipam; Flamipime; Forpar; Fujiect; Harcepime; Hwadox Inj; Imepime; Kfepime; Konpim inj.; Kpim; K-Pime; Lypime; Maxapin; Maxapin; Maxipime; Micropime; Midoxime; Mirapime; Monalis; Nalocif; Necpime; Newcepim; Novapime; Osiafra; Penfepim 1000; Pozineg; Rivepime; Ropiro; Rotapime; Safepim; Sancinor; Shinfemax; Shinsepim; Spectrax; Spokit; Spreapim; Supercef; Suprapime; Teravu inj.; Triptocef; Ulticef; Uniceme; Unopime; Verapime; Vifepime; Vipimax.

CEFIXIM

Tên chung quốc tế: Cefixime.

Mã ATC: J01DD08.

Loại thuốc: Kháng sinh cephalosporin thế hệ 3.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén hoặc viên bao phim: 100 mg; 200 mg hoặc 400 mg cefixim khan.

Viên nang: 100 mg; 200 mg cefixim khan.

Bột cốm pha hỗn dịch: 100 mg cefixim khan/5 ml và 200 mg cefixim khan/5ml.

Thuốc được dùng dưới dạng cefixim trihydrat, hàm lượng và liều lượng được biểu thị theo cefixim khan: 1,12 g cefixim trihydrat tương đương với khoảng 1,0 g cefixim khan.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cefixim là một kháng sinh cephalosporin thế hệ 3, dùng theo đường uống. Thuốc có tác dụng diệt khuẩn. Cơ chế diệt khuẩn của cefixim tương tự như các cephalosporin khác: Gắn vào các protein đích (protein gắn penicilin), gây ức chế quá trình tổng hợp mucopeptid ở thành tế bào vi khuẩn. Cơ chế kháng cefixim của vi khuẩn là giảm ái lực của cefixim đối với protein đích hoặc giảm tính thấm của màng tế bào vi khuẩn đối với thuốc.

Cefixim có độ bền vững cao với sự thủy phân của beta-lactamase mã hóa bởi gen nằm trên plasmid và chromosom. Tính bền vững với beta-lactamase của cefixim cao hơn cefaclor, cefoxitin, cefuroxim, cephalexin, cephadrin.

Phổ kháng khuẩn:

Vì khuẩn ura khí Gram dương:

Cầu khuẩn ura khí gram dương: *Streptococcus pyogenes* (liên cầu khuẩn tán huyết beta nhóm A), *S. agalactiae* (liên cầu khuẩn nhóm B) và liên cầu khuẩn nhóm C, F và G; một số chủng *S. pneumoniae* tuy tác dụng kém hơn so với một vài cephalosporin uống khác (như cefdinir, cefpodoxim, cefprozil, cefuroxim); các chủng *S. pneumoniae* kháng penicilin được coi là kháng cefixim. Đa số liên cầu khuẩn nhóm D và *S. viridans* thường coi là kháng cefixim. Cefixim không có tác dụng *in vitro* đối với tụ cầu tiết hoặc không tiết penicilinase bao gồm *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* và *S. saprophyticus*, *Staphylococcus* kháng methicillin. Trục khuẩn ura khí Gram dương: *Corynebacterium*, *Listeria monocytogenes* thường kháng cefixim.

Vì khuẩn ura khí gram âm: Cefixim có tác dụng đối với *Neisseria meningitidis*, *N. gonorrhoeae* tiết hoặc không tiết penicilinase. Thuốc cũng có tác dụng *in vitro* đối với *N. gonorrhoeae* kháng penicilin qua trung gian nhiễm sắc thể hoặc kháng tetracycline qua trung gian plasmid.

Cefixim có tác dụng *in vitro* đối với đa số *H. influenzae* tiết hoặc không tiết beta-lactamase và *H. parainfluenzae*. Cefixim có tác dụng tốt hơn cefaclor, cephalexin, cefuroxim, hoặc amoxicilin kết hợp với kali clavulanat đối với *H. influenzae* tiết beta-lactamase, nhưng tác dụng bằng hoặc kém hơn chút ít so với ciprofloxacin, ceftriaxon hoặc co-trimoxazol. Cefixim *in vitro* cũng tác dụng đối với các chủng *H. influenzae* kháng nhiều thuốc (ampicilin, cloramphenicol, tetracycline, co-trimoxazol, cefaclor và/hoặc erythromycin). Tuy vậy, một số chủng *H. influenzae* không tiết beta-lactamase nhưng kháng ampicilin và cephalosporin thế hệ 2 cũng giảm nhẹ cảm với cefixim.

In vitro, cefixim có tác dụng đối với *Moraxella catarrhalis*, kể cả khi kháng ampicilin, cefaclor, cephalexin.

In vitro, cefixim có tác dụng đối với đa số *Enterobacteriaceae* quan trọng về lâm sàng. *In vitro*, cefixim có tác dụng đối với nhiều chủng *E. Coli*, *Citrobacter freundii*, *K. pneumoniae* và *P. mirabilis* kháng các kháng sinh khác (aminoglycosid, tetracycline, ampicilin, amoxicilin, cefaclor, cephalexin), *Salmonella typhi* kháng ampicilin, cloramphenicol và/hoặc co-trimoxazol).

Nhiều chủng *Pseudomonas* kháng cefixim.

Vì khuẩn ky khí: Đa số các chủng *Bacteroides fragilis*, các *Bacteroides* spp. khác, đa số các chủng *Clostridium* (bao gồm *C. difficile*) kháng cefixim.

Chlamydia và *Mycoplasma*: *Chlamydia trachomatis* và *Ureaplasma urealyticum* kháng cefixim.

Xoắn khuẩn (*Spirochetes*): Cefixim có một vài tác dụng đối với *Borrelia burgdorferi* là nguyên nhân gây bệnh Lyme (nồng độ 0,8 microgam/ml).

Kháng thuốc

Cefixim bền vững cao, không bị thủy phân do nhiều beta-lactamase qua trung gian plasmid và nhiễm sắc thể, nhưng thuốc bị thủy phân

do một số beta-lactamase của *Enterobacter*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus vulgaris* và *Pseudomonas cepacia*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Flavobacterium* và *Bacteroides fragilis*.

Tụ cầu kháng cefixim là do thuốc có ái lực yếu đối với PBP₂ của vi khuẩn. *Enterococcus* và *Listeria monocytogenes* kháng thuốc là do thuốc có ái lực kém đối với các PBP của vi khuẩn. *Citrobacter freundii* và *Enterobacter* kháng cefixim là do các yếu tố ngăn cản thuốc thâm vào vi khuẩn và do tiết ra các beta-lactamase. *Pseudomonas* và *Acinetobacter* kháng thuốc là do các yếu tố thâm qua màng tế bào vi khuẩn.

Cefixim kích thích sản xuất beta-lactamase ở một số chủng *Morganella morganii*, nhưng thuốc vẫn tác dụng *in vitro* đối với các chủng đó sau khi giải phóng các beta-lactamase đó.

Một số cephalosporin thế hệ 3 vẫn còn có tác dụng với *Staphylococci*, cefixim thường không có tác dụng trên các vi khuẩn này. Cefixim không có hoạt tính *in vitro* trên *Staphylococci* (tiết hoặc không tiết beta-lactamase) như *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, và *S. saprophyticus*. Giống như các cephalosporin khác, cefixim không có hoạt tính trên *Staphylococci* kháng oxacilin (kháng methicilin). Hầu hết các chủng *Staphylococci*, *Enterococci* và *Listeria* spp. không còn nhạy cảm với cefixim. *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* và *Bacteroides* spp. đã kháng cefixim. Cefixim có hoạt tính *in vitro* hạn chế trên các vi khuẩn kỵ khí; hầu hết các chủng *Clostridia* (gồm *C. difficile*) đã kháng thuốc.

Các vi khuẩn ura khí Gram - âm như *Achromobacter xylosoxidans* và *Flavobacterium meningosepticum* đã kháng cefixim.

Với *Chlamydia* và *Mycoplasma*: Cefixim không có hoạt tính với *Chlamydia trachomatis* và *Ureaplasma urealyticum*.

Dược động học

Sau khi uống một liều đơn cefixim, chỉ có 30 - 50% liều được hấp thu qua đường tiêu hóa, bắt đầu uống trước hoặc sau bữa ăn, tuy tốc độ hấp thu có thể giảm khi uống cùng bữa ăn. Thuốc ở dạng hỗn dịch uống được hấp thu tốt hơn dạng viên. Sự hấp thu thuốc tương đối chậm. Khi uống liều đơn cefixim, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt khoảng 2 - 3 microgam/ml (đối với liều 200 mg), 3,7 - 4,6 microgam/ml (đối với liều 400 mg) và đạt sau khi uống 2 - 6 giờ. Ở người khỏe mạnh dùng liều 100 mg - 2 g dưới dạng nang, dung dịch uống hoặc hỗn dịch, nồng độ đỉnh huyết thanh và AUC tăng khi liều tăng nhưng không tỷ lệ thuận với liều; hấp thu qua đường tiêu hóa giảm khi tăng liều. Ở trẻ em dùng liều 4 - 8 mg/kg cũng cho thấy nồng độ cefixim huyết thanh không tỷ lệ thuận với liều. Cefixim không tích lũy trong huyết thanh hoặc nước tiểu ở người có chức năng thận bình thường sau khi uống nhiều liều, ngày uống 1 - 2 lần/ngày. Ở người cao tuổi, dùng liều 400 mg ngày uống 1 lần trong 5 ngày, cho thấy nồng độ cefixim đỉnh trong huyết thanh cao hơn 20 - 26% và AUC cao hơn 40 - 42% so với người 18 - 35 tuổi, tuy vậy không có ý nghĩa lâm sàng. Nửa đời trong huyết tương thường khoảng 3 đến 4 giờ và có thể kéo dài khi bị suy thận. Khoảng 65% cefixim trong máu gắn với protein huyết tương. Nửa đời huyết thanh của cefixim không phụ thuộc vào dạng thuốc và không phụ thuộc vào liều.

Thông tin về sự phân bố của cefixim trong các mô và dịch của cơ thể còn hạn chế. Sau khi uống, thuốc được phân bố vào màng, đờm, amidan, niêm mạc xoang hàm, mủ tai giữa, dịch vết bỏng, dịch tuyến tiền liệt. Hiện nay chưa có số liệu đầy đủ về nồng độ thuốc trong dịch não tủy. Thuốc qua được nhau thai và có thể đạt nồng độ tương đối cao ở màng, nước tiểu. Khoảng 20% liều uống (hoặc 50% liều hấp thu) được đào thải ở dạng không biến đổi qua nước tiểu trong vòng 24 giờ. Có tới 60% liều uống

đào thải không qua thận. Không có bằng chứng về chuyển hóa nhưng có thể một phần thuốc được đào thải từ màng vào phân. Thuốc không loại được bằng thẩm tách máu.

Chỉ định

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu, viêm tai giữa cấp, viêm họng, viêm đường hô hấp dưới, bệnh lậu, viêm phổi... Cụ thể chỉ định điều trị các nhiễm khuẩn như dưới đây:

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng do các chủng nhạy cảm *E. coli* hoặc *Proteus mirabilis* và một số giới hạn trường hợp nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng do các trực khuẩn Gram - âm khác như *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp.;

Một số trường hợp viêm thận - bể thận và nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng do các *Enterobacteriaceae* nhạy cảm, nhưng kết quả điều trị kém hơn so với các trường hợp nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng.

Viêm tai giữa cấp do *Haemophilus influenzae* (kể cả các chủng tiết beta-lactamase), *Moraxella catarrhalis* (kể cả các chủng tiết beta-lactamase), *Streptococcus pyogenes*.

Viêm phế quản cấp và mạn do *Streptococcus pneumoniae* hoặc *Haemophilus influenzae* hoặc *Moraxella catarrhalis*.

Viêm phổi nhẹ đến vừa, kể cả viêm phổi mắc phải tại cộng đồng. Thuốc còn được dùng điều trị bệnh lậu chura có biến chứng do *Neisseria gonorrhoeae* (kể cả các chủng tiết beta-lactamase); bệnh thương hàn do *Salmonellatyphi* (kể cả chủng đa kháng thuốc); bệnh lỵ do *Shigella* nhạy cảm (kể cả các chủng kháng ampicilin). Nếu chưa biết *Salmonella* hoặc *Shigella* có nhạy cảm với thuốc, thuốc thường được lựa chọn là một fluoroquinolon hoặc 1 cephalosporin tiêm thế hệ 3 (như ceftriaxon, cefotaxim).

Chống chỉ định

Người bệnh có tiền sử quá mẫn với cefixim hoặc với các kháng sinh nhóm cephalosporin khác, người có tiền sử sốc phản vệ do penicilin hoặc dị ứng với thành phần khác của chế phẩm thuốc.

Thận trọng

Trước khi bắt đầu điều trị bằng cefixim cần điều tra kỹ về tiền sử dị ứng của người bệnh đối với penicilin và các cephalosporin khác do có sự quá mẫn chéo giữa các kháng sinh nhóm beta-lactam, bao gồm: Penicilin, cephalosporin và cephämycin.

Cần thận trọng khi dùng cefixim ở người có tiền sử bệnh đường tiêu hóa và viêm đại tràng, nhất là khi dùng kéo dài, vì có thể có nguy cơ làm phát triển quá mức các vi khuẩn kháng thuốc. Đặc biệt là *Clostridium difficile* ở ruột làm ia chảy nặng, cần phải ngừng thuốc và điều trị bằng các kháng sinh khác (metronidazol, vancomycin...). Ngoài ra, ia chảy trong 1 - 2 ngày đầu chủ yếu là do thuốc, nếu nhẹ không cần ngừng thuốc. Cefixim còn làm thay đổi vi khuẩn chí ở ruột.

Giống như các kháng sinh khác, dùng cefixim dài ngày có thể khiến các loài vi khuẩn chí ruột sinh sản quá mức dẫn đến bội nhiễm hoặc nhiễm khuẩn trầm trọng các vi khuẩn không nhạy cảm. Bội nhiễm vi khuẩn Gram dương đã xảy ra ở bệnh nhân dùng cefixim điều trị viêm tai giữa hoặc nhiễm khuẩn đường niệu. Do vậy, cần phải theo dõi cẩn thận người bệnh dùng cefixim để kịp thời điều trị thích hợp nếu có bội nhiễm xảy ra.

Liều và/hoặc số lần dùng thuốc cần phải giảm ở những người bệnh suy thận, bao gồm cả những người bệnh đang lọc máu do nồng độ cefixim trong huyết tương ở người suy thận cao hơn và kéo dài hơn so với những người bệnh có chức năng thận bình thường.

Đối với trẻ dưới 6 tháng tuổi, cho đến nay chưa có dữ liệu về độ an toàn và hiệu lực của cefixim.

Dạng hỗn dịch có chứa natri benzoat, phải dùng rất thận trọng đối với trẻ sơ sinh, do acid benzoic (của benzoat) là một chất chuyển hóa của benzyl alcohol và một lượng lớn benzyl alcohol (≥ 99 mg/kg/ngày) đã liên quan đến ngộ độc gây tử vong [Hội chứng thở ngáp cá (Gasp syndrome)] ở trẻ sơ sinh. Nghiên cứu trên động vật và *in vitro* đã cho thấy benzoat đã giải phóng bilirubin từ vị trí gắn kết protein.

Đối với người cao tuổi: Nhìn chung không cần điều chỉnh liều, trừ khi có suy giảm chức năng thận (độ thanh thải creatinin < 60 ml/phút).

Thời kỳ mang thai

Cho đến nay, chưa có dữ liệu đầy đủ nghiên cứu về sử dụng cefixim ở phụ nữ mang thai, trong lúc chuyển dạ và đẻ. Vì vậy, chỉ sử dụng cefixim cho những trường hợp này khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Hiện nay, chưa khẳng định chắc chắn cefixim có phân bố vào sữa ở phụ nữ cho con bú hay không. Cefixim nên sử dụng cho phụ nữ cho con bú một cách thận trọng và có thể tạm ngừng cho con bú trong thời gian dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn của cefixim tương tự như các cephalosporin khác. Cefixim thường dung nạp tốt, các tác dụng không mong muốn thường thoáng qua, mức độ nhẹ và vừa. Ước tính tỷ lệ gặp tác dụng không mong muốn có thể tới 50% số người bệnh dùng thuốc nhưng chỉ 5% số người bệnh cần phải ngừng thuốc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Có thể tới 30% người lớn dùng viên nén cefixim bị rối loạn tiêu hóa, nhưng khoảng 20% biểu hiện nhẹ, 5 - 9% biểu hiện vừa và 2 - 3% ở mức độ nặng. Triệu chứng hay gặp là ỉa chảy và phân nát (27%), đau bụng, nôn, buồn nôn, đầy hơi, ăn không ngon, khô miệng. Rối loạn tiêu hóa thường xảy ra ngay trong 1 - 2 ngày đầu điều trị và đáp ứng với các thuốc điều trị triệu chứng, hiếm khi phải ngừng thuốc.

Hệ thần kinh: Đau đầu (3 - 16%), chóng mặt, bồn chồn, mất ngủ, mệt mỏi, cơn động kinh (dưới 2%).

Quá mẫn (7%): Ban đỏ, mày đay, sốt do thuốc.

Tác dụng khác: Tăng nồng độ amylase máu (1,5 - 5%), tuy nhiên không có sự tương quan giữa tăng nồng độ amylase máu và tác dụng không mong muốn ở đường tiêu hóa người bệnh.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Ỉa chảy nặng do *Clostridium difficile* và viêm đại tràng giả mạc.

Toàn thân: Phản vệ, phù mạch, hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng, hoại tử thượng bì nhiễm độc.

Huyết học: Giảm tiểu cầu, bạch cầu, bạch cầu ura acid thoáng qua; giảm nồng độ hemoglobin và hematocrit.

Gan: Viêm gan và vàng da; tăng tạm thời AST, ALT, phosphatase kiềm, bilirubin và LDH.

Thận: Suy thận cấp, tăng nitrogen phi protein huyết và nồng độ creatinin huyết tương tạm thời.

Trường hợp khác: Viêm và nhiễm nấm *Candida* âm đạo.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Huyết học: Thời gian prothrombin kéo dài.

Toàn thân: Co giật.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu quá mẫn xảy ra, nên ngừng thuốc; trường hợp quá mẫn nặng, cần điều trị hỗ trợ (dùng epinephrin, thở oxygen, kháng histamin, corticosteroid).

Nếu có co giật, ngừng cefixim và dùng thuốc chống co giật.

Khi bị ỉa chảy do *C. difficile* và viêm đại tràng màng giả, nếu nhẹ chỉ cần ngừng thuốc. Với các trường hợp vừa và nặng cần truyền dịch, điện giải, bổ sung protein và điều trị bằng metronidazol.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Trong trường hợp viêm tai giữa cấp tính, chỉ nên dùng cefixim dạng hỗn dịch, không nên dùng cefixim dạng viên nén.

Pha hỗn dịch uống: Thêm lượng nước thích hợp vào lọ thuốc để tạo thành hỗn dịch có chứa 100 hoặc 200 mg cefixim/5 ml. Chia lượng nước cần thêm làm 2 phần bằng nhau để thêm vào bột 2 lần. Sau mỗi lần thêm, lợn ngược lọ thuốc và lắc đều. Hỗn dịch phải lắc kỹ trước khi dùng.

Liều lượng:

Người lớn: Liều thường dùng ở người lớn 200 - 400 mg/ngày có thể dùng 1 lần hoặc chia làm 2 lần cách nhau 12 giờ.

Để điều trị lâu không biến chứng do *Neisseria gonorrhoeae* (kể cả những chủng tiết beta-lactamase): Dùng liều 400 mg (một lần duy nhất, phối hợp thêm với một kháng sinh có hiệu quả đối với *Chlamydia* do có khả năng bị nhiễm cùng lúc). Liều cao hơn (800 mg/lần) cũng đã được dùng để điều trị bệnh lâu.

Với người lớn bị bệnh lậu lan tỏa, điều trị khởi đầu bằng tiêm ceftriaxon, cefotaxim, ceftizoxim hoặc spectinomycin và sau khi bệnh đã bắt đầu được cải thiện thì tiếp tục điều trị thêm như khởi đầu trong vòng 24 - 48 giờ, sau đó đổi sang uống cefixim, liều 400 mg/lần, uống 2 lần/ngày và trong tối thiểu 1 tuần.

Khi có suy thận cần điều chỉnh liều cho phù hợp.

Trẻ em: Trẻ em trên 12 tuổi hoặc cân nặng trên 50 kg dùng liều như người lớn.

Trẻ em trên 6 tháng tuổi đến 12 tuổi có thể dùng liều 8 mg/kg/ngày dạng hỗn dịch, có thể dùng 1 lần trong ngày hoặc chia 2 lần, mỗi lần cách nhau 12 giờ. Chưa xác minh được tính an toàn và hiệu quả của thuốc đối với trẻ dưới 6 tháng tuổi.

Điều trị lâu không biến chứng do *Neisseria gonorrhoeae* cho trẻ em 8 tuổi hoặc lớn hơn với cân nặng bằng hoặc trên 45 kg: Dùng liều 400 mg (một lần duy nhất), phối hợp thêm với một kháng sinh có hiệu quả đối với *Chlamydia* do có khả năng bị nhiễm cùng lúc. Bệnh thương hàn: Trẻ em 6 tháng đến 16 tuổi dùng liều 5 - 10 mg/kg, hai lần/ngày, trong 14 ngày; nếu chỉ dùng thuốc trong 7 ngày, tỷ lệ cao không khỏi bệnh hoặc tái phát đã được báo cáo.

Thời gian điều trị: Tuỳ thuộc loại nhiễm khuẩn, nên kéo dài thêm 48 - 72 giờ sau khi các triệu chứng nhiễm khuẩn đã hết. Thời gian điều trị thông thường cho nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng và nhiễm khuẩn đường hô hấp trên là từ 5 - 10 ngày (nếu do *Streptococcus* nhóm A tan máu beta phải điều trị ít nhất 10 ngày để phòng thấp tim hoặc viêm cầu thận); nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới và viêm tai giữa: 10 - 14 ngày.

Liều dùng với người bệnh suy thận

Không cần điều chỉnh liều với người bệnh có độ thanh thải creatinin > 60 ml/phút. Với người bệnh có độ thanh thải creatinin < 60 ml/phút, liều và/hoặc số lần đưa thuốc phải thay đổi tùy theo mức độ suy thận. Người lớn có độ thanh thải creatinin 21 - 60 ml/phút dùng liều cefixim 300 mg/ngày, nếu độ thanh thải creatinin < 20 ml/phút, dùng liều cefixim 200 mg/ngày. Do cefixim không mất đi qua thẩm tách máu nên những người bệnh chạy thận nhân tạo và lọc màng bụng không cần bổ sung liều cefixim.

Tương tác thuốc

Probenecid làm tăng nồng độ đỉnh và AUC của cefixim, giảm độ thanh thải của thận và thể tích phân bố của thuốc.

Các thuốc chống đông như warfarin khi dùng cùng cefixim làm tăng thời gian prothrombin và có thể kèm theo chảy máu.

Carbamazepin uống cùng cefixim làm tăng nồng độ carbamazepin trong huyết tương.

Nifedipin khi uống cùng cefixim làm tăng sinh khả dụng của cefixim, biểu hiện bằng tăng nồng độ đỉnh và AUC.

Hoạt lực của cefixim có thể tăng khi dùng cùng với các tác nhân gây acid uric niệu.

Cefixim có thể gây giảm hoạt lực của vaccin thương hàn.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc viên và bột khô để pha hỗn dịch trong lọ nút kín ở nhiệt độ 20 - 25 °C. Hỗn dịch khi đã pha, có thể để ở nhiệt độ phòng hoặc trong tủ lạnh đến 14 ngày, không để đông băng, sau khoảng thời gian trên, bột phần hỗn dịch không dùng hết. Lắc kỹ hỗn dịch trước khi dùng.

Quá liều và xử trí

Khi quá liều cefixim, có thể có triệu chứng co giật. Do không có thuốc điều trị đặc hiệu nên chủ yếu điều trị triệu chứng. Khi có triệu chứng quá liều, phải ngừng thuốc ngay và xử trí như sau: Rửa dạ dày, có thể dùng thuốc chống co giật nếu có chỉ định lâm sàng. Do thuốc không loại được bằng thẩm phân nên không chạy thận nhân tạo hay lọc màng bụng.

Thông tin quy chế

Cefixim 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

Acicef; Akincef; Amyxim; Ankifox; Antifix; Antima; Armefixime; Augoken; Azecifex; Bactirid; Benifime; Bicebid; Cadifixim; Cefco; Cefebure; Cefibiotic; Cefichem; CefiDHG; Cefiget; Cefiget DS; Cefihommax; Cefilife; Cefimark; Cefimbrand 100; Cefimed; Cefimvid; Cefipron sachet; Cefitab; Cefix Vpc 100; Cefixure; Cefixure; CefixVPC; Ceflim; Cefmac; Cefmycin; Cefrin; Ceftracet 50; Ceftrimin; Cehan Cap.; Cemax; Cenfy; Ceracyxime cap.; Cerat; Cerloby 200; Cerlocil; Cifataze DT; C-Mark 100; C-Marksans 100 DT; C-Marksans 200; Cophavixim; Crocin; Curecef 100; Dahaxim Cap.; Damoce; Daxame; Docifix; Dorixina-100; Duoxime; Effixent; Efime; Efixime 100DT; Efticef; Emcefox-O; Essennim 200; Eucifex; Euphoric; Eurfix; Eusceft; Euvixim; Evofix; Fabafixim; Fecimfort; Fimabute; Fiosaxim; Fisec 100; Fithixime; Fixcap; Fixim-200; Fiximstad; Fixiwin; Fixkem-200; Fixkids; Fixma; Fixtin; Fixxx; Fizanate; Fizixide DT; Flowmet; Fudcime; Fudphar; Fudreti; Futipus; Fymezim 400; Ganexime-100 DT; Gelxim Tablets; Geof-Cefixime 100; Gramocef-O 200DT; Greenfixime; Habucefix Cap; Hafixim; Hancefix; Heterocef; Holdafix; Hwafix; Ifex; Ikocef-100 DT; Imexime; Inbionetinfixim; Incef-200; Incefix; Interfixim; Ixifast -200; Jekukfixim; Kangfixim; Kidfix; Kivacef 200; Kivacef sachet; Kwangmyungcefix; Lecefti; Lisecef 100 DT; Lufixime; Macrebid; Macrocef; Mactaxim; Max-Fexim; Maxpan; Mebixim; Mecefix-B.E; Mecifexime; Metiny; Midefix; Midoxime; Minicef; Mitafix 100; Morecef; M-Xime; Neprox; Newcefix; Newtop; Nimemax; Odazipin; Odazipin-DT; Ofbexim; Okcixime; Orafect; Orafixim 100; Orenko; Orifixim; Orirocin; Ormet; Orpase; Pedcefix; Pencid; Pentafex; Philbactam; Phudcexim; Prioxime-100 Cap; Puraxim; Q-Tax P; Q-Tax-T; Refixime; Rialcef; Rite-O-Cef; Robfixim; Safix 100; Sagafixim; Santifex; Secef; Seoka Cap.; Seozym Cap.; Suncexim-200; Sungwon Adcock Cefixime Cap.; Sunxime-100; Superfix; Sydexim-100 DT; T-Fexim; Tamifixim; Tenficef; Tifaxcin; Topcef; Torafix-100; Torfexim-200; Tricef; Trifix; Tytxym; Ukfifx; Umexim-200; Unifix; Uphaxime; Usacefix;

Viababyfixime; Vimecime; Vinfixxim; Vudu-Cefixim; Vuri; Wonfixime; Xival; Zesdure; Zentocefix; Zifex; Zimexef dry syrup; Zinrofort; Zotinat.

CEFOPERAZON NATRI

Tên chung quốc tế: Cefoperazone sodium.

Mã ATC: J01DD12.

Loại thuốc: Kháng sinh cephalosporin thế hệ 3.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột vô khuẩn pha tiêm cefoperazon dạng muối natri tương đương với 1 g, 2 g cefoperazon cho mỗi lọ. 1,03 g cefoperazon natri tương đương với khoảng 1 g cefoperazon.

Dung môi pha tiêm bắp, tĩnh mạch: Nước vô khuẩn để tiêm, dung dịch tiêm: natri clorid 0,9%, dextrose 5%, dextrose 10%, dextrose 5% và natri clorid 0,9%, dextrose tiêm 5% và natri clorid 0,2%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cefoperazon là một cephalosporin tiêm thế hệ 3, có khả năng diệt khuẩn do gắn với màng thành tế bào vi khuẩn, ức chế tổng hợp thành tế bào của vi khuẩn đang phát triển, gây chết tế bào. Cefoperazon có tác dụng tương tự như ceftazidim, nhưng kém ceftazidim đôi chút về hoạt tính đối với một số *Enterobacteriaceae*. Cefoperazon có tác dụng với *Pseudomonas aeruginosa*, tuy vậy kém hơn so với ceftazidim. Cefoperazon rất bền vững đối với nhiều beta-lactamase của hầu hết các vi khuẩn Gram âm, nhưng so với cefotaxim lại dễ bị thủy phân hơn bởi một số beta-lactamase.

Phổ tác dụng của cefoperazon rộng, bao gồm:

Các vi khuẩn Gram dương: *Staphylococcus aureus*, các chủng sản xuất hoặc không sản xuất penicilinase, *S. epidermidis*, *Strept. pneumoniae*, *Strept. pyogenes* (Strept huyết tán beta nhóm A), *Strept. agalactiae* (Strept huyết tán beta nhóm B); *Enterococcus* (*Strept. faecalis*, *Strept. faecium* và *Strept. durans*).

Các vi khuẩn Gram âm: *E. Coli*, *Klebsiella spp.* (bao gồm *K. pneumoniae*), *Enterobacter spp.*, *H. Influenzae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* (trước đây là *Proteus morganii*), *Providencia stuartii*, *Providencia rettgeri* (trước đây là *Proteus rettgeri*; một số chủng *Acinetobacter calcoaceticus*; *Neisseria gonorrhoeae*.

Vì khuẩn ký khí: Cầu khuẩn Gram dương (bao gồm *Peptococcus* và *Peptostreptococcus*); *Clostridium spp.*, *Bacteroides fragilis*; các chủng bacteroid khác.

Cefoperazon cũng có tác dụng *in vitro* đối với nhiều loại vi khuẩn gây bệnh khác tuy chưa rõ về ý nghĩa lâm sàng. Các vi khuẩn này gồm có: *Salmonella* và *Shigella spp.*, *Serratia liquefacicus*, *N. meningitidis*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia enterocolitica*, *Clostridium difficile*, *Fusobacterium spp.*, *Eubacterium spp.* và các chủng *H. influenzae* và *N. gonorrhoeae* sản xuất beta-lactamase. Tác dụng của cefoperazon tăng lên khi phối hợp với sulbactam là chất ức chế beta-lactamase, đặc biệt đối với *Enterobacteriaceae* và *Bacteroides spp.*, nhưng phối hợp này không tác dụng đối với *Pseudomonas aeruginosa* đã kháng thuốc.

Dược động học

Cefoperazon không hấp thu qua đường tiêu hóa nên phải dùng đường tiêm.

Thuốc tiêm cefoperazon là dạng muối natri cefoperazon. Tiêm bắp các liều 1 g hoặc 2 g cefoperazon, nồng độ đỉnh huyết tương trung ương là 65 và 97 microgam/ml sau 1 đến 2 giờ. Tiêm tĩnh mạch, 15 đến 20 phút sau, nồng độ đỉnh huyết tương gấp 2 - 3 lần nồng độ đỉnh huyết tương của tiêm bắp. Nửa đời của cefoperazon trong

huyết tương khoảng 2 giờ, thời gian này kéo dài hơn ở trẻ sơ sinh và ở người bị bệnh gan hoặc đường mật. Cefoperazon gắn kết với protein huyết tương từ 82 đến 93%, tùy theo nồng độ.

Cefoperazon phân bố rộng khắp trong các mô và dịch của cơ thể. Thể tích phân bố biểu kiến của cefoperazon ở người lớn khoảng 10 - 13 lít/kg và ở trẻ sơ sinh khoảng 0,5 lít/kg. Cefoperazon thường kém thâm nhập vào dịch não tủy. Cefoperazon qua nhau thai và bài tiết vào sữa mẹ ở nồng độ thấp.

Cefoperazon được thải trừ chủ yếu ở mật (70% đến 75%) và nhanh chóng đạt được nồng độ cao trong mật. Cefoperazon được thải trừ trong nước tiểu chủ yếu qua lọc cầu thận. Đến 30% liều sử dụng thải trừ trong nước tiểu ở dạng không đổi trong vòng 12 đến 24 giờ. Ở người bị bệnh gan hoặc mật, tỷ lệ thải trừ trong nước tiểu tăng. Cefoperazon A là sản phẩm phân hủy ít có tác dụng hơn cefoperazon và chỉ tìm thấy rất ít *in vivo*.

Chỉ định

Cefoperazon được sử dụng tương tự như ceftazidim trong điều trị các nhiễm khuẩn nhạy cảm, đặc biệt trong nhiễm *Pseudomonas* spp.. Tuy nhiên, thuốc không được khuyến cáo dùng trong điều trị viêm màng não do thấm vào dịch não tủy ít.

Cefoperazon được sử dụng để điều trị nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn Gram âm, Gram dương nhạy cảm và các vi khuẩn đã kháng kháng sinh beta-lactam khác.

Cefoperazon được chỉ định trong điều trị các nhiễm khuẩn sau: Chủ yếu là nhiễm khuẩn đường mật, đường hô hấp trên và dưới, da và mô mềm, xương khớp, thận và đường tiết niệu, viêm vùng chậu và nhiễm khuẩn sản phụ khoa, viêm phúc mạc và nhiễm khuẩn trong ổ bụng; nhiễm khuẩn huyết, bệnh lâu.

Chú thích: Nói chung không nên dùng cefoperazon để điều trị các nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram dương khi có thể dùng penicilin hay cephalosporin thế hệ 1.

Mặc dù phần lớn các mẫu phân lập từ lâm sàng của các chủng *Enterococcus* không nhạy cảm với cefoperazon nhưng lại rơi vào đúng trong vùng nhạy cảm trung gian và kháng vừa phải với cefoperazon nên trong lâm sàng, điều trị các nhiễm khuẩn do *Enterococcus* bằng cefoperazon vẫn có kết quả, nhất là khi tác nhân gây bệnh gồm nhiều loại vi khuẩn. Cần thận trọng khi dùng cefoperazon để điều trị các nhiễm khuẩn do *Enterococcus* và phải đạt đủ nồng độ cefoperazon trong huyết thanh.

Có thể dùng cefoperazon làm thuốc thay thế có hiệu quả cho một loại penicilin phổ rộng có kết hợp hoặc không kết hợp với aminoglycosid để điều trị nhiễm khuẩn do *Pseudomonas* ở những người bệnh quá mẫn với penicilin.

Nếu dùng cefoperazon để điều trị các nhiễm khuẩn do *Pseudomonas* thì nên kết hợp với một aminoglycosid.

Lưu ý: Cần phải tiến hành làm kháng sinh đồ trước và trong khi điều trị.

Chống chỉ định

Người bệnh có tiền sử dị ứng với cefoperazon và kháng sinh nhóm cephalosporin.

Thận trọng

Trước khi bắt đầu điều trị bằng cefoperazon, phải điều tra kỹ về tiền sử dị ứng của người bệnh với cephalosporin, penicilin hoặc thuốc khác.

Phản ứng chéo quá mẫn (bao gồm sốc phản vệ) đã thấy xảy ra trong số các người bệnh dị ứng với kháng sinh nhóm beta - lactam nên dùng cefoperazon phải thận trọng, theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng sốc phản vệ trong lần dùng thuốc đầu tiên và sẵn sàng mọi thứ để điều trị sốc phản vệ nếu người bệnh trước đây đã dị ứng với penicilin. Tuy nhiên, với cefoperazon, phản ứng quá mẫn chéo với

penicilin có tỷ lệ thấp.

Sử dụng cefoperazon dài ngày có thể làm phát triển quá mức các chủng không nhạy cảm. Cần theo dõi người bệnh cẩn thận. Nếu bị bội nhiễm, phải ngừng sử dụng thuốc.

Đã có báo cáo viêm đại tràng màng giả khi sử dụng các kháng sinh phổ rộng; vì vậy cần phải quan tâm tới việc chẩn đoán bệnh này và điều trị với metronidazol cho người bệnh bị ỉa chảy nặng liên quan tới sử dụng kháng sinh. Nên thận trọng khi kê đơn kháng sinh phổ rộng cho những người có bệnh đường tiêu hóa, đặc biệt là bệnh viêm đại tràng.

Cefoperazon có chứa chuỗi N-methylthiotetrazol, cấu trúc liên quan tới giảm prothrombin huyết. Giảm prothrombin huyết được báo cáo đã thấy trên người bệnh dùng cefoperazon nhưng hiếm khi gây chảy máu. Cần theo dõi thời gian prothrombin ở người bệnh có nguy cơ giảm prothrombin huyết và sử dụng vitamin K nếu cần. Đặc biệt theo dõi hàm lượng prothrombin ở người bệnh bị rối loạn hấp thu hoặc được nuôi ăn qua đường tĩnh mạch; nếu cần dùng thêm vitamin K.

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu về sinh sản trên chuột nhắt, chuột cổng và khỉ không cho thấy tác hại đến bào thai. Cephalosporin thường được xem là có thể sử dụng an toàn trong khi có thai.

Tuy nhiên, vì chưa có đầy đủ các công trình nghiên cứu có kiểm soát chặt chẽ về dùng cefoperazon trên người mang thai, cefoperazon vào được nhau thai nên chỉ dùng thuốc này cho người mang thai nếu thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Cefoperazon bài tiết vào sữa mẹ ở nồng độ thấp (vào khoảng 0,4 - 0,9 microgam/ml sau khi tiêm truyền liều 1 g. Những ảnh hưởng trên trẻ đang bú mẹ chưa được biết, xem như nồng độ thấp này không có tác động trên trẻ đang bú sữa mẹ, nhưng cần thận trọng khi sử dụng cefoperazon cho người đang cho con bú, đặc biệt chú ý trường hợp trẻ bị ỉa chảy, tưa và nổi ban.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Máu: Tăng tạm thời bạch cầu ura eosin, thử nghiệm Coombs dương tính.

Tiêu hóa: Ỉa chảy.

Da: Ban da dạng sần.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Sốt.

Máu: Giảm bạch cầu trung tính có hồi phục, thiếu máu tan huyết, giảm tiểu cầu.

Da: Mày đay, ngứa.

Tại chỗ: Đau tạm thời tại chỗ tiêm bắp, viêm tĩnh mạch tại nơi tiêm truyền.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thần kinh trung ương: Co giật (với liều cao và suy giảm chức năng thận), đau đầu, tình trạng bồn chồn.

Máu: Giảm prothrombin huyết.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, viêm đại tràng màng giả.

Da: Ban đỏ da dạng, hội chứng Stevens-Johnson.

Gan: Vàng da út mật, tăng nhẹ AST, ALT và phosphatase kiềm.

Thận: Nhiễm độc thận có tăng tạm thời urê huyết/creatinin, viêm thận kẽ.

Thần kinh cơ và xương: Đau khớp.

Khác: Bệnh huyết thanh, bệnh nấm Candida.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng sử dụng cefoperazon. Trong trường hợp dị ứng hoặc phản ứng quá mẫn nghiêm trọng cần tiến hành điều trị hỗ trợ (duy trì thông khí và sử dụng epinephrin, oxygen, tiêm tĩnh mạch corticosteroid).

Các trường hợp bị viêm đại tràng màng giả thể nhẹ, thường chỉ cần ngưng thuốc. Các trường hợp thể vừa và nặng, cần xem xét cho dùng các dịch và chất điện giải, bổ sung protein và điều trị với thuốc uống metronidazol.

Nếu bị co giật, phải ngưng sử dụng thuốc. Có thể điều trị với thuốc chống co giật nếu có chỉ định lâm sàng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Cefoperazon được sử dụng ở dạng muối natri, tiêm bắp sâu hoặc tiêm truyền tĩnh mạch gián đoạn (khoảng 15 - 30 phút) hoặc liên tục; liều được biểu thị dưới dạng cefoperazon tương ứng (1,03 g cefoperazon natri tương ứng với 1 g cefoperazon). Mặc dù cefoperazon đã được tiêm tĩnh mạch trực tiếp chậm trong vòng 3 - 5 phút nhưng các nhà sản xuất không khuyến cáo dùng thuốc này theo đường tiêm tĩnh mạch, trực tiếp nhanh.

Khi hòa tan cefoperazon ở nồng độ vượt quá 333 mg/ml, cần phải lắc mạnh và lâu. Độ tan tối đa khoảng 475 mg/ml.

Chuẩn bị dung dịch tiêm bắp: Sử dụng dung môi thích hợp để pha dung dịch thuốc tiêm bắp. Trong trường hợp pha dung dịch tiêm bắp có nồng độ dung dịch trên 250 mg/ml nên pha với dung dịch tiêm lidocain hydrochlorid 0,5%.

Bảng dưới đây khuyến cáo về thể tích và nồng độ thuốc có thể đạt được sau khi hòa tan bột pha tiêm với dung môi thích hợp:

Hàm lượng	Nồng độ	Thể tích dung dịch pha loãng	Thể tích lấy ra để tiêm
Lọ 1g	333 mg/ml	2,6 ml	3 ml
	250 mg/ml	3,8 ml	4 ml
Lọ 2g	333 mg/ml	5 ml	6 ml
	250 mg/ml	7,2 ml	8 ml

Chuẩn bị thuốc tiêm tĩnh mạch: Nồng độ khoảng 2 mg/ml - 50 mg/ml được khuyến cáo dùng tiêm tĩnh mạch. Đầu tiên, dùng một thể tích tối thiểu 2,8 ml dung dịch pha loãng thích hợp để hòa tan 1 g thuốc trong lọ chứa bột thuốc vô khuẩn; để dễ hòa tan hơn có thể khuyến cáo dùng 5 ml dung dịch pha loãng thích hợp cho 1 g bột thuốc. Sau đó, toàn bộ dung dịch thu được sẽ được pha loãng tiếp để dùng trong các trường hợp sau đây:

Truyền tĩnh mạch không liên tục: Pha loãng tiếp trong 20 - 40 ml dung dịch pha loãng thích hợp và tiêm truyền trong khoảng thời gian từ 15 đến 30 phút.

Truyền tĩnh mạch liên tục: Sau khi pha loãng, nồng độ cuối cũng đạt được khoảng 2 - 25 mg/ml được dùng để tiêm truyền tĩnh mạch.

Liều lượng:

Người lớn: Đối với các nhiễm khuẩn nhẹ và trung bình, liều thường dùng là 1 - 2 g, mỗi 12 giờ một lần. Đối với các nhiễm khuẩn nặng, có thể dùng đến 12 g/24 giờ, chia làm 2 - 4 phân liều. Đã dùng tối liều 16 g/ngày bằng đường tiêm truyền liên tục cho những bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

Nói chung, liều dùng cho những người bệnh bị bệnh gan hoặc tắc mật không được quá 4 g/24 giờ, hoặc liều dùng cho những người bệnh bị suy cả gan và thận là 1 g tới 2 g/24 giờ; nếu dùng liều cao hơn, phải theo dõi nồng độ cefoperazon trong huyết tương.

Người bệnh suy thận có thể sử dụng cefoperazon với liều thường dùng mà không cần điều chỉnh liều lượng vì thuốc thải trừ chính qua đường mật. Nếu có dấu hiệu tích lũy thuốc, phải giảm liều cho phù hợp.

Liệu trình cefoperazon trong điều trị các nhiễm khuẩn do Streptococcus tan huyết beta nhóm A phải tiếp tục trong ít nhất 10 ngày để giúp ngăn chặn thấp khớp cấp hoặc viêm cầu thận.

Đối với người bệnh đang điều trị thrombocytopenia, có thể phải điều chỉnh cho liều cefoperazon sau thrombocytopenia vì cefoperazon bị loại bỏ một phần trong khi thrombocytopenia.

Trẻ em: Mặc dù tính an toàn và hiệu lực của cefoperazon ở trẻ em dưới 12 tuổi chưa được xác định, thuốc đã được khuyến cáo dùng tiêm tĩnh mạch cho trẻ em với liều 25 - 100 mg/kg, cứ 12 giờ một lần; trẻ sơ sinh với liều 50 mg/kg cách 12 giờ một lần; trẻ nhỏ 25 - 50 mg/kg cách 6 - 12 giờ một lần. Liều tối đa 400 mg/kg/ngày, không vượt quá 6 g/ngày. Do tính chất độc của benzyl alcohol đối với sơ sinh, không được tiêm bắp cho trẻ sơ sinh thuốc pha với dung dịch chứa benzyl alcohol (chất kìm khuẩn).

Tương tác thuốc

Có thể xảy ra các phản ứng giống disulfiram với các triệu chứng đặc trưng như đỏ bừng, ra mồ hôi, đau đầu, buồn nôn, nôn và nhịp tim nhanh nếu uống rượu hoặc dùng chế phẩm có rượu trong khi điều trị và trong vòng 72 giờ sau khi dùng cefoperazon.

Sử dụng đồng thời aminoglycosid và một số cephalosporin có thể làm tăng nguy cơ độc với thận. Mặc dù tới nay chưa thấy xảy ra với cefoperazon, cần theo dõi chức năng thận của người bệnh, đặc biệt là những người suy thận dùng đồng thời cefoperazon và aminoglycosid. Nếu cefoperazon được dùng đồng thời với các kháng sinh nhóm aminoglycosid thì nên tiêm tách riêng.

Hoạt tính kháng khuẩn của cefoperazon và aminoglycosid *in vitro* có thể cộng hoà hoặc hiệp đồng chống một vài vi khuẩn Gram âm bao gồm *P. aeruginosa* và *Serratia marcescens*; tuy nhiên sự hiệp đồng này không tiên đoán được. Nói chung khi phối hợp các thuốc đó cần xác định *in vitro* tính nhạy cảm của vi khuẩn đối với hoạt tính phối hợp của thuốc.

Sử dụng đồng thời với warfarin và heparin có thể làm tăng tác dụng giảm prothrombin huyết của cefoperazon, tăng nguy cơ chảy máu.

Khi dùng đồng thời với các thuốc độc cho gan, cần theo dõi chức năng gan.

Không giống như đối với các cephalosporin khác, probenecid không gây ảnh hưởng gì đến độ thanh thải cefoperazon qua thận. Cefoperazon có thể làm giảm hoạt lực của vắc xin thương hàn. Cefoperazon có thể gây kết quả dương tính giả khi xác định glucose trong nước tiểu.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản cefoperazon vô khuẩn trong bao bì kín ở nhiệt độ dưới 25 °C và tránh ánh sáng.

Sau khi pha thành dung dịch, không cần phải tránh ánh sáng. Dung dịch đã pha ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng và trong 5 ngày nếu bảo quản ở 2 - 8 °C và trong 3 tuần nếu để đóng băng. Sau khi để đóng băng, dung dịch tan băng có thể ổn định trong 48 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc 10 ngày nếu để ở 2 - 8 °C.

Tương kỵ

Có tương kỵ về vật lý giữa cefoperazon và aminoglycosid. Nếu sử dụng kết hợp cefoperazon và aminoglycosid, các thuốc này phải dùng riêng rẽ.

Quá liều và xử trí

Các triệu chứng quá liều bao gồm tăng kích thích thần kinh cơ, co giật đặc biệt ở người bệnh suy thận.

Xử trí quá liều cần cẩn nhắc đến khả năng quá liều của nhiều loại thuốc, sự tương tác thuốc và được động học bất thường của người bệnh.

Bảo vệ đường hô hấp của người bệnh, hỗ trợ thông khí và truyền dịch. Nếu người bệnh phát triển các cơn co giật, ngừng ngay sử dụng thuốc; có thể sử dụng liệu pháp chống co giật nếu có chỉ định về lâm sàng. Thâm tách máu có thể có tác dụng giúp thải loại thuốc khỏi máu, ngoài ra phần lớn các biện pháp là điều trị hỗ trợ hoặc chữa triệu chứng.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Amerizol; Azocef; Bifolyo; Bifopezon; Buticef 1 000; Cefapezone; Cefapor; Cefatal; Cefinrox; Cefobamid; Cefobid; Cefoject; Cefozile; Cefozyo; Cefuzine; Ceraapix; Dardum; Defocef; Denkazon; Essezon; Etexforazone Inj.; Fapozone; Farzone; Fordamet; Genperazone; Glorimed; Goodfura; Hanacefazon; Hanpezon Inj.; Huforatame; Huforazone; Hwazon Inj.; Imefocef; Kbtafuzone; Kephazon; Kocepo Inj.; Medocef; Neoforazone; Newfobizon Inj; Nopera; Opsame; Perabact-1000; Perazlife; Philcazone Inj; Philpezon; Photeda; Rocacef; SP. Cefoperazone; Tapezone; Trikapezon; TV-Perazol; Viciperazol; Yucezone; Zeesfora Inj; Zontrape.

CEFOTAXIM

Tên chung quốc tế: Cefotaxime.

Mã ATC: J01DD01.

Loại thuốc: Kháng sinh cephalosporin thế hệ 3.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột vô khuẩn pha tiêm cefotaxim dạng muối natri tương đương với 0,5 g, 1 g, 2 g, 10 g, 20 g cefotaxim cho mỗi lọ, kèm ống dung môi để pha thuốc.

Lọ thuốc nước (đông lạnh) truyền tĩnh mạch loại 1 g cefotaxim trong 50 ml dung dịch dextrose 3,4% tương ứng với 20 mg cefotaxim/ml và loại 2 g cefotaxim trong 50 ml dung dịch dextrose 1,4% tương ứng với 40 mg cefotaxim/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cefotaxim là kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 3, có phổ kháng khuẩn rộng. Tác dụng diệt khuẩn của thuốc là do ức chế sự tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Thuốc gắn vào một hoặc nhiều các protein gắn penicilin (PBP), là các protein tham gia vào thành phần cấu tạo màng tế bào vi khuẩn và do đó ức chế bước cuối cùng của quá trình sinh tổng hợp thành tế bào. Các kháng sinh trong nhóm đều có phổ kháng khuẩn tương tự nhau, tuy nhiên mỗi thuốc lại khác nhau về tác dụng riêng lên một số vi khuẩn nhất định. Thuốc bền vững với hầu hết các beta-lactamase của vi khuẩn. So với các cephalosporin thuộc thế hệ 1 và 2, cefotaxim có tác dụng lên vi khuẩn Gram âm mạnh hơn, nhưng tác dụng lên các vi khuẩn Gram dương lại yếu hơn các cephalosporin thuộc thế hệ 1. Tuy vậy, nhiều streptococci còn rất nhạy cảm với cefotaxim. Desacetylcefotaxim là chất chuyển hóa có hoạt tính của cefotaxim có thể cộng thêm hoặc hiệp đồng tác dụng trên một số vi khuẩn.

Phổ kháng khuẩn:

Các vi khuẩn thường nhạy cảm với cefotaxim: Trong số các vi khuẩn Gram âm, cefotaxim có hoạt tính trên nhiều *Enterobacteriaceae* và các vi khuẩn Gram âm khác như: *Enterobacter* spp., *E. coli*, *Serratia*, *Salmonella*, *Shigella*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Providencia*, *Citrobacter diversus*, *Klebsiella pneumonia*, *K. oxytoca*, *Morganella morganii*, *Yersinia* spp., *Haemophilus influenzae*,

Haemophilus spp., *Neisseria* (bao gồm cả *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae*), *Branhamella catarrhalis*, *Borrellia burgdorferi*, *Pasteurella multocida*, *Aeromonas hydrophilia*, *Corynebacterium diphtheriae*. *Pseudomonas* spp. nhạy cảm vừa với cefotaxim, nhưng hầu hết đã bị kháng; desacetylcefotaxim nhạy cảm với nhiều vi khuẩn gram âm nhưng không có tác dụng với *Pseudomonas* spp. Cefotaxim có hoạt tính trên một số vi khuẩn ký khí. *Bacteroides fragilis* có nhạy cảm vừa nhưng nhiều chủng đã kháng.

Hoạt tính của thuốc với các vi khuẩn Gram dương và vi khuẩn ký khí: Trong số các vi khuẩn Gram dương, cefotaxim có hoạt tính với các *Staphylococci* và các *Streptococci*. *Staphylococcus aureus*, kể cả chủng sinh penicillinase (nhưng không kể *Staphylococcus aureus* kháng methicillin) nhạy cảm với cefotaxim. *Staphylococcus epidermidis* cũng nhạy cảm với thuốc, trừ các chủng sinh penicillinase thì kháng thuốc. *Streptococcus agalactiae*, *S. pneumoniae* và *S. pyogenes* tất cả đều rất nhạy cảm với thuốc, mặc dù các *pneumococci* thực sự kháng penicillin đều tỏ ra không nhạy cảm.

Cefotaxim có hoạt tính với một vài vi khuẩn ký khí. *Bacteroides fragilis* có tính nhạy cảm vừa phải, tuy nhiên nhiều chủng lại kháng cefotaxim: *Clostridium perfringens* nhạy cảm với thuốc, còn *C. difficile* lại kháng thuốc.

Kháng thuốc

Sự kháng thuốc xảy ra trong quá trình điều trị do sự giảm kiềm chế các beta-lactamase tạo ra qua trung gian nhiễm sắc thể hoặc do phát triển các beta-lactamase phô rộng qua trung gian plasmi. Các loài vi khuẩn kháng cefotaxim bao gồm: *Enterococcus*, *Listeria*, *Staphylococcus* kháng methicillin, *Pseudomonas cepacia*, *Xanthomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumanii*, *Clostridium difficile*, *Klebsiella* spp.; các vi khuẩn ký khí Gram âm.

Ở Việt Nam, đã thấy *Enterobacter aerogenes*, *Salmonella typhi*, *H. influenzae*, *Klebsiella* spp. kháng cefotaxim. Cần sử dụng cefotaxim một cách thận trọng và hạn chế để ngăn ngừa xu hướng kháng thuốc của các vi khuẩn đối với cefotaxim, cũng như với các kháng sinh khác đang tăng lên.

Dược động học

Thuốc được hấp thu rất nhanh sau khi tiêm bắp. Sau khi tiêm bắp 30 phút với liều 500 mg và 1g, nồng độ đỉnh trong huyết tương trung bình tương ứng là khoảng 12 và 20 microgam/ml. Ngay sau khi tiêm tĩnh mạch 0,5 g; 1 g; 2 g cefotaxim, nồng độ đỉnh trong huyết tương trung bình đạt tương ứng 38, 102 và 215 microgam/ml và sau 4 giờ đạt được các nồng độ trong khoảng từ 1 đến 3 micrrogam/ml. Khoảng 40% thuốc được gắn vào protein huyết tương. Nửa đời của cefotaxim trong huyết tương khoảng 1 giờ và của chất chuyển hóa hoạt tính desacetylcefotaxim khoảng 1,5 giờ. Nửa đời của thuốc, nhất là của desacetylcefotaxim kéo dài hơn ở trẻ sơ sinh và ở người bệnh bị suy thận nặng. Bởi vậy cần phải giảm liều lượng thuốc ở những đối tượng này. Không cần điều chỉnh liều ở người bệnh bị bệnh gan.

Cefotaxim và desacetylcefotaxim phân bố rộng khắp ở các mô và dịch. Nồng độ thuốc trong dịch não tuy đạt mức có tác dụng điều trị, nhất là khi viêm màng não. Cefotaxim đi qua nhau thai và có nồng độ thấp trong sữa mẹ.

Ở gan, cefotaxim chuyển hóa một phần thành desacetylcefotaxim và các chất chuyển hóa không hoạt tính khác. Thuốc đào thải chủ yếu qua thận (trong vòng 24 giờ, khoảng 40 - 60% dạng không biến đổi được thấy trong nước tiểu), khoảng 20% đào thải ở dạng chất chuyển hóa desacetyl. Cefotaxim và desacetylcefotaxim cũng có nồng độ cao ở mật và khoảng 20% liều tim thấy ở phân. Probenecid làm chậm quá trình đào thải nên nồng độ của cefotaxim và desacetylcefotaxim trong máu cao hơn và kéo dài hơn. Có thể làm giảm nồng độ thuốc bằng lọc máu.

Chỉ định

Các bệnh nhiễm khuẩn nặng và nguy kịch do vi khuẩn nhạy cảm với cefotaxim, bao gồm áp xe não, nhiễm khuẩn huyết, viêm màng trong tim, viêm màng não (trừ viêm màng não do *Listeria monocytogenes*), viêm phổi, bệnh lậu, bệnh thương hàn, điều trị tập trung, nhiễm khuẩn nặng trong ổ bụng (phối hợp với metronidazol) và dự phòng nhiễm khuẩn sau mổ tuyến tiền liệt kể cả mổ nội soi, mổ lấy thai.

Chóng chỉ định

Người mẫn cảm với cefotaxim hay bất cứ thành phần nào trong công thức điều chế hoặc cephalosporin khác.

Thận trọng

Các chế phẩm thương mại cefotaxim có chứa lidocain chỉ được tiêm bắp, không bao giờ được tiêm tĩnh mạch.

Trước khi bắt đầu điều trị bằng cefotaxim, phải điều tra kỹ về tiền sử dị ứng của người bệnh với cephalosporin, penicilin hoặc thuốc khác.

Có dị ứng chéo giữa penicilin với cephalosporin trong 5 - 10% trường hợp. Phải hết sức thận trọng khi dùng cefotaxim cho người bệnh bị dị ứng với penicilin.

Nếu đồng thời dùng thuốc có khả năng gây độc đối với thận (ví dụ như các aminoglycosid) thì phải theo dõi kiểm tra chức năng thận. Cefotaxim có thể gây dương tính giả với test Coombs, với các xét nghiệm về đường niệu, với các chất khử mà không dùng phương pháp enzym.

Giảm liều đối với người bệnh suy thận nặng.

Dùng thuốc dài ngày có thể bị bội nhiễm nấm hoặc vi khuẩn, kể cả bị ỉa chảy do nhiễm *Clostridium difficile* và viêm kết tràng màng giáp.

Thận trọng với người bệnh có tiền sử co giật; đặc biệt ở người bệnh suy thận mà không giảm liều, do tăng nguy cơ co giật. Nếu co giật xảy ra trong khi điều trị với cefotaxim thì phải ngừng dùng thuốc và cần có chỉ định điều trị chống co giật.

Thời kỳ mang thai

Không nhận thấy tác dụng gây quái thai trong động vật thí nghiệm. Tuy nhiên tính an toàn đối với người mang thai chưa được xác định. Thuốc có đi qua nhau thai trong 3 tháng giữa thai kỳ. Nửa đời tương ứng của cefotaxim trong huyết thanh thai nhi và trong nước ối là 2,3 - 2,6 giờ. Chỉ dùng cefotaxim cho người mang thai khi xét thấy thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Có thể dùng cefotaxim với người cho con bú nhưng phải quan tâm khi thấy trẻ ỉa chảy, tưa và nôn ban. Cần thận trọng, tốt nhất là tránh dùng.

Cefotaxim có trong sữa mẹ với nồng độ thấp. Nửa đời của thuốc trong sữa là từ 2,36 đến 3,89 giờ (trung bình là 2,93 giờ). Tuy nồng độ thuốc trong sữa thấp, nhưng vẫn có 3 vấn đề được đặt ra với trẻ đang bú là: Làm thay đổi vi khuẩn chí đường ruột, tác dụng trực tiếp lên trẻ và ảnh hưởng lên kết quả nuôi cây vi khuẩn khi trẻ bị sốt.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hay gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Ỉa chảy, nôn, buồn nôn, viêm ruột kết.

Tại chỗ: Viêm tắc tĩnh mạch tại chỗ tiêm, đau và có phản ứng viêm ở chỗ tiêm bắp.

Da: Ngứa, phát ban.

It gặp, 1/100 > ADR > 1/1 000

Máu: Giảm bạch cầu ura eosin hoặc giảm bạch cầu nói chung làm cho test Coombs dương tính.

Tiêu hóa: Thay đổi vi khuẩn chí ở ruột, có thể bị bội nhiễm do vi khuẩn kháng thuốc như *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp...

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Sốc phản vệ, các phản ứng quá mẫn cảm.

Máu: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu tan máu.

Tiêu hóa: Viêm kết tràng có màng giả hoặc ỉa chảy do *Clostridium difficile*.

Gan: Tăng bilirubin và các enzym của gan trong huyết tương.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải ngừng ngay cefotaxim khi có biểu hiện nặng các tác dụng không mong muốn (như đáp ứng quá mẫn, viêm kết tràng có màng giả).

Để phòng ngừa viêm tĩnh mạch do tiêm thuốc: Tiêm hoặc truyền tĩnh mạch chậm. Để giảm đau do tiêm bắp: Pha thêm thuốc tê lidocain với thuốc ngay trước khi tiêm, hoặc dùng loại thuốc có sẵn lidocain.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Dùng cefotaxim theo đường tiêm bắp sâu hay tiêm hoặc truyền tĩnh mạch chậm (tiêm tĩnh mạch chậm từ 3 đến 5 phút; tiêm nhanh dưới 3 phút có thể gây nguy hiểm đến tính mạng do liên quan đến chứng loạn nhịp tim; truyền tĩnh mạch trong vòng từ 20 đến 60 phút). Do liều lớn tiêm bắp có thể gây đau nên các thầy thuốc khuyên nên dùng đường tĩnh mạch đối với các liều lớn.

Pha thuốc tiêm tĩnh mạch không liên tục: Thêm 10 ml nước để pha thuốc tiêm vào lọ thuốc có chứa 500 mg, hoặc 1 g, hoặc 2 g cefotaxim để được dung dịch có nồng độ thuốc khoảng 50, hoặc 95, hoặc 180 mg/ml.

Tiêm truyền tĩnh mạch liên tục và không liên tục: Thêm 50 hoặc 100 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc dung dịch tiêm dextrose 5% vào chai truyền có chứa 1 g, hoặc 2 g cefotaxim; hoặc dùng những dung dịch đã hoàn nguyên của cefotaxim được hòa loãng với từ 50 ml đến 1000 ml dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch thích hợp.

Tiêm bắp: Thêm 2, 3 hoặc 5 ml nước vô khuẩn để tiêm vào lọ chứa 500 mg, 1 g hoặc 2 g thuốc để đạt được dung dịch có chứa cefotaxim khoảng 230, 300 hoặc 330 mg/ml. Nên tiêm bắp sâu vào những cơ bắp to. Nhà sản xuất khuyến cáo nếu tiêm liều 2 g nên tiêm vào 2 vị trí khác nhau.

Liều lượng

Người lớn: Liều thường dùng để điều trị những nhiễm khuẩn không biến chứng là 1 g cách 12 giờ một lần, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp. Nhiễm khuẩn từ vừa đến nặng, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp 1 - 2 g cách 8 giờ một lần. Trường hợp nhiễm khuẩn nặng đe doạ tính mạng có thể dùng 2 g tiêm tĩnh mạch cách nhau 4 giờ một lần. Liều tối đa được khuyến cáo là 12 g/ngày.

Viêm màng não và nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương: Liều thường dùng: 2 g tiêm tĩnh mạch cách 6 giờ một lần, dùng từ 7 - 21 ngày. Liều pháp dùng cefotaxim 7 ngày để điều trị viêm màng não không có biến chứng gây bởi các chủng *Haemophilus influenzae* hoặc *Neisseria meningitidis*. Dùng tối thiểu 10 - 14 ngày đối với trường hợp viêm màng não có biến chứng hoặc viêm màng não gây nên bởi *Streptococcus pneumoniae* và dùng tối thiểu 21 ngày đối với viêm màng não do *Enterobacteriaceae* nhạy cảm như *Escherichia coli*, *Klebsiella*.

Điều trị bệnh lậu: Dùng liều duy nhất 1 g, tiêm bắp. Đối với bệnh lậu lan tỏa: Tiêm tĩnh mạch 1 g cách 8 giờ một lần; tiếp tục dùng cefotaxim trong 24 - 48 giờ sau khi bệnh đã được cải thiện; sau đó có thể chuyển sang uống cefixim hoặc cefpodoxim ít nhất một tuần để bệnh khỏi hoàn toàn.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp: Điều trị viêm phổi măc phải tại cộng đồng: Dùng liều 1 g, cách 6 - 8 giờ một lần.

Liều thường dùng đối với nhiễm khuẩn mủ xanh (*Pseudomonas aeruginosa*) là trên 6 g mỗi ngày (chú ý là ceftazidim có tác dụng chống trực khuẩn mủ xanh mạnh hơn).

Trẻ em:

Đối với trẻ sơ sinh dưới một tuần tuổi là 50 mg/kg cứ 12 giờ một lần, trẻ từ 1 - 4 tuần tuổi dùng 50 mg/kg cách 8 giờ một lần.

Trẻ em có trọng lượng bằng hoặc trên 50 kg dùng liều như người lớn, nhưng liều không được quá 12 g/ngày.

Trẻ em từ một tháng tuổi đến 12 tuổi cân nặng dưới 50 kg: Mỗi ngày dùng 50 - 180 mg/kg, chia làm 4 - 6 lần đều nhau. Nhiễm khuẩn nặng có thể dùng liều cao hơn như viêm màng não. Nếu cần thiết thì có thể tăng liều lên tới 200 mg/kg (từ 100 đến 150 mg/kg đối với trẻ sơ sinh).

Viem màng não và nhiễm khuẩn khác ở hệ thần kinh trung ương: Trẻ em từ một tháng tuổi đến 12 tuổi cân nặng dưới 50 kg dùng liều cao trong khoảng liều từ 50 - 180 mg/kg ngày. Liệu pháp dùng cefotaxim 7 ngày để điều trị viêm màng não không có biến chứng gây bởi các chủng *Haemophilus influenzae* hoặc *Neisseria meningitidis*. Dùng 10 - 14 ngày đối với trường hợp có biến chứng hoặc viêm màng não gây nên bởi *Streptococcus pneumoniae* và tối thiểu 21 ngày đối với viêm màng não do Enterobacteriaceae nhạy cảm như *Escherichia coli*, *Klebsiella*.

Cần phải giảm liều cefotaxim ở người bệnh bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút): Sau liều tấn công ban đầu thì giảm liều đi một nửa nhưng vẫn giữ nguyên số lần dùng thuốc trong một ngày; liều tối đa cho một ngày là 2 g. Không cần điều chỉnh liều cho người bệnh có chức năng gan suy giảm, trừ khi chức năng thận cùng bị suy giảm hoặc bệnh gan nặng được khuyến cáo điều chỉnh giảm liều.

Thời gian điều trị: Nói chung, sau khi thân nhiệt đã trở về bình thường hoặc khi chắc chắn là đã triệt hết vi khuẩn thì dùng thuốc thêm từ 3 đến 4 ngày nữa. Để điều trị nhiễm khuẩn do các liên cầu khuẩn tan máu beta nhóm A thì phải điều trị thêm ít nhất là 10 ngày. Nhiễm khuẩn đường niệu mạn tính có khi phải điều trị trong nhiều tuần.

Phòng nhiễm khuẩn sau mổ: Tiêm 1 g trước khi làm phẫu thuật từ 30 đến 90 phút.

Mô đẻ: Tiêm 1 g vào tĩnh mạch cho người mẹ ngay sau khi kẹp cuống rau; sau đó 6 và 12 giờ tiêm thêm hai liều nữa vào bắp thịt hoặc tĩnh mạch.

Tương tác thuốc

Cephalosporin và colistin: Dùng phối hợp kháng sinh thuộc nhóm cephalosporin với colistin (là kháng sinh thuộc nhóm polymyxin) có thể làm tăng nguy cơ bị tổn thương thận.

Cefotaxim và penicilin: Người bệnh bị suy thận có thể bị bệnh về não và bị co giật kinh cục bộ nếu dùng cefotaxim đồng thời azlocilin.

Cefotaxim và các ureido-penicilin (azlocilin hay mezlocilin): Dùng đồng thời các thứ thuốc này sẽ làm giảm độ thanh thải cefotaxim ở người bệnh có chức năng thận bình thường cũng như ở người bệnh bị suy chức năng thận. Phải giảm liều cefotaxim nếu dùng phối hợp các thuốc đó.

Cefotaxim làm tăng tác dụng độc đối với thận của cyclosporin.

Dùng đồng thời aminoglycosid có thể gây tăng nguy cơ độc đối với thận trong quá trình điều trị.

Probenecid làm giảm độ thanh thải cefotaxim, do đó làm tăng và kéo dài nồng độ cefotaxim và chất chuyển hóa desacetyl của cefotaxim trong huyết tương.

Hoạt lực của cefotaxim có thể tăng khi dùng đồng thời với các tác nhân gây uric niệu.

Cefotaxim có thể làm giảm hoạt lực của vắc xin thương hàn.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc bột để pha tiêm và thuốc tiêm cefotaxim ở nhiệt độ dưới 30 °C, tốt hơn là ở nhiệt độ từ 15 đến 30 °C và tránh ánh sáng. Các dung dịch cefotaxim đã pha để tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp vẫn giữ được tác dụng sau 24 giờ nếu bảo quản ở nhiệt độ dưới 22 °C, trong 10 ngày nếu bảo quản trong tủ lạnh (dưới 5 °C) và trong vòng 12 - 13 tuần nếu để đông lạnh.

Dung dịch cefotaxim đã pha để truyền tĩnh mạch vẫn giữ nguyên hiệu lực trong vòng 24 giờ nếu để ở nhiệt độ dưới 22 °C, trong vòng 5 ngày nếu bảo quản ở 2 - 8 °C.

Tương kỵ

Cefotaxim không tương hợp với các dung dịch kiềm như dung dịch natri bicarbonat. Để pha dung dịch truyền tĩnh mạch phải dùng các dung dịch như natri clorid 0,9%, dextrose 5%, dextrose và natri clorid, Ringer lactat hay một dung dịch truyền tĩnh mạch nào có pH từ 5 đến 7.

Tiêm cefotaxim riêng rẽ, không tiêm cùng với aminoglycosid hay metronidazol.

Không được trộn lẫn cefotaxim với các kháng sinh khác trong cùng một bơm tiêm hay cùng một bộ dụng cụ truyền tĩnh mạch.

Quá liều và xử trí

Nếu trong khi điều trị hoặc sau điều trị mà người bệnh bị ỉa chảy nặng hoặc kéo dài thì phải nghĩ đến người bệnh có thể bị viêm kết tràng có mảng giả, đây là một rối loạn tiêu hóa nặng. Cần phải ngừng cefotaxim và thay thế bằng một kháng sinh có tác dụng lâm sàng trị viêm đại tràng do *C. difficile* (ví dụ như metronidazol, vancomycin).

Nếu có triệu chứng ngộ độc, cần phải ngừng ngay cefotaxim và đưa người bệnh đến bệnh viện để điều trị.

Có thể thải tách màng bụng hay lọc máu để làm giảm nồng độ cefotaxim trong máu.

Thông tin về qui chế

Cefotaxim 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

Abl-Cefotaxime; Acitaxime; Asefixim; Ahngook Cefotaxim; Antifoxim; Aquicef; Arshavin; Artaxim; Aurocefa; Bacforxime-1000; Bearnir; Becraz; Beecetam Inj.; Betaksim; Bigunat; Bio-Taksym; Carexime; Cbinesfol; Cefabact; Cefacyxim; Cefanew; Cefantral; Cefocent; Cefofast; Cefofoss Inj.; Cefoject Inj.; Cefokem; Cefolife; Cefomaxe; Cefomic; Cefoporin; Ceforan; Cefosafe; Cefosin; Cefotalis; Cefotamid; Cefotaximark; Cefovidi; Ceftax; Cefxamox Inj.; Cenkizac; Clacef; Claject Inj.; Clefiren; Codaxime; Coftaxim Inj.; Crfara Inj.; Devicef; Diantha; Domfox; Dongcetap; Donitine; Dotaxim; Duphataxime; Dypacil; Emotaxin; Etexcerox Inj.; Evantax; Fiafenax; Ficaoxime; Fonxadin; Fortaacef; Fortin Inj; Fotalcix; Fotax; Genotaxime; Gold-max; Gompini; Gramotax; Hacefo; Hadirtaxim; Haloxim; Harbitaxime; Hartame; Hufotaxime; Huonsnovax; Hupiem Inj.; Imetoxim; Inno-Tax; Jekuktaxim Inj.; Kaccefo; Kafotax-1000; Kbtaxime; Kefotax; Kenec Inj; Kocean Inj.; Kontaxim Inj.; Leadercef; Lerivu; Medotaxime; Meritaxi; Metacxim Inj; Mezicef; Midataxim; Nawotax; Neofoxime; Newcetoxime Inj; Newfuxin Inj.; Pasoxime; Pedfotaz; Philcebi Inj.; Philcefin; Philoxim; P-Myclo; Presotax 1000; Quixime; Raroxime; Raspar; Rigotax;

Rocexim; Romefok; Rotafaz; Saffecine; Samtoxim; Sansforan; Santax; Saxtel; Seonelxime Inj; Shinpoong Shintaxime; Shunopan inj; Siaxim (1.0); Sivoxim; Sotaxin Inj; Tafotaxim; Tag-Ig; Tarcefoskym; Tasimtec Inj.; Taxefon; Taximcef; Taximmed; Taxirid; Tigercef; Tirotax; Torlaxime; Traforan; Tsar Cefotaxim; Twicecef injection; Ucetaxime 1000; Unioncerox Inj.; Unitaxime Inj.; Vitafxim; Wontaxime; Wonxime; Ximfix; Yufotax Inj.; Zespocin; Zentotacxim CPC1; Zentro; Zetaxim; Zycefim 1000; Zydantax.

CEFOTIAM HYDROCLORID (Cefotiam hexetil hydrochlorid)

Tên chung quốc tế: Cefotiam hydrochloride (cefotiam hexetil hydrochloride).

Mã ATC: JO1DC07.

Loại thuốc: Kháng sinh loại cephalosporin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột vô khuẩn cefotiam hexetil hydrochlorid để pha tiêm biểu thị theo cefotiam với 0,5 g, 1 g, 2 g cho mỗi lọ.

Viên nén cefotiam hexetin hydrochlorid tương đương với 200 mg cefotiam. 1,14 g cefotiam hydrochlorid tương đương 1 g cefotiam.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cefotiam là một kháng sinh bán tổng hợp thuộc họ beta-lactam trong nhóm cephalosporin thế hệ 3, có phổ tác dụng rộng đối với vi khuẩn Gram dương và Gram âm. Thuốc có tác dụng và sử dụng tương tự như cefamandol. Thuốc được tiêm bắp hoặc tĩnh mạch dưới dạng hydrochlorid nhưng liều lượng được tính theo dạng base.

Cefotiam hexetil là một tiền dược, khi uống, cefotiam hexetil được thủy phân ở tế bào thành ruột để giải phóng ra cefotiam có hoạt tính. Cơ chế tác dụng của cefotiam là do ức chế tổng hợp thành tế bào của vi khuẩn. Phổ tác dụng của các kháng sinh beta-lactam liên quan đến đặc tính của kháng sinh gắn vào các protein gắn penicilin nằm trên màng tế bào vi khuẩn. Cefotiam có ái lực mạnh đối với protein 1 và 3 gắn penicilin, là các protein cần thiết cho tế bào vi khuẩn phát triển và phân chia. Cefotiam qua màng ngoài của *E.coli* nhanh hơn gấp 2 - 10 lần so với cefazolin và cephalexin. Cefotiam bền vững đối với nhiều beta lactamase nhưng tương đối kém hơn so với một số cephalosporin thế hệ 3 khác và không có tác dụng chống *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*. Do vậy, thuốc không được khuyến cáo để điều trị theo kinh nghiệm những nhiễm khuẩn do lây truyền trong bệnh viện.

Phổ tác dụng: Các nồng độ tối hạn phân chia các chủng nhạy cảm với các chủng nhạy cảm vừa và các chủng kháng thuốc: S (nhạy cảm) ≤ 1 mg/lít và R (kháng) > 2 mg/lít.

Các chủng nhạy cảm: Vi khuẩn ura khí Gram dương: *Staphylococcus* nhạy cảm với meticilin, *Streptococcus* nhóm A, B, C và G, các *Streptococcus* khác (0 - 28%), *Streptococcus pneumoniae* (10 - 40%); Vi khuẩn ura khí Gram âm: *Branhamella catarrhalis*, *Citrobacter koseri*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia*; vi khuẩn ký khí: *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*.

Các chủng kháng: Vi khuẩn ura khí Gram dương: *Enterococcus*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus* kháng meticilin; vi khuẩn ura khí Gram âm: *Acinetobacter*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas*, *Serratia*; vi khuẩn ký khí: *Bacteroides fragilis*, *Clostridium*.

Dược động học

Hấp thu: Cefotiam hexetil bị thủy phân ở tế bào thành ruột để giải phóng cefotiam có hoạt tính. Sinh khả dụng của cefotiam khoảng

45%, không phụ thuộc vào liều và không thay đổi do thức ăn. Phân bố: Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được là 2,2 mg/lít hoặc 3,4 mg/lít trong khoảng từ 1,5 đến 2,5 giờ tùy theo uống 200 mg hoặc 400 mg. Diện tích dưới đường cong biểu diễn nồng độ - thời gian tỷ lệ với liều. Sau khi tiêm bắp 1 g cefotiam, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được là 16 mg/lít, 1 giờ sau khi tiêm và sinh khả dụng của cefotiam là 63 - 74%. Nửa đời huyết tương là 1 giờ. Sau khi cho thuốc liên tiếp, không có hiện tượng tích luỹ thuốc trong cơ thể.

Thể tích phân bố của cefotiam sau khi tiêm tĩnh mạch là 0,5 lít/kg (khoảng 35 - 40 lít), cao gấp 2 hoặc 3 lần thể tích phân bố của các cephalosporin tiêm khác, cho thấy thuốc dễ dàng phân bố vào các mô và dịch trong cơ thể như xương, da, mật, thận, tai, mũi họng và đờm.

Trong phổi, 3 - 4 giờ sau liều cuối cùng của đợt điều trị: uống 200 mg/lần, cách 12 giờ/lần trong 48 giờ, nồng độ cefotiam là 0,1 - 0,46 microgam/g. Sau khi uống 400 mg/lần, cách 12 giờ/lần, trong 48 giờ, 3 - 4 giờ sau liều cuối cùng nồng độ cefotiam là 0,24 - 0,35 microgam/g và 5 - 6 giờ sau liều cuối cùng nồng độ cefotiam là 0,14 - 0,45 microgam/g.

Trong viêm xoang, cefotiam tập trung trong mủ ở xoang. Sau 2 lần uống 200 mg/lần, cách nhau 12 giờ, nồng độ cefotiam trong xoang bằng 117%, 196%, và 188% nồng độ trong huyết tương tương ứng vào giờ thứ 2, thứ 3 và thứ 4.

Chuyển hóa và thải trừ: Sau khi hấp thu, chất chuyển hóa chính do thuỷ phân cefotiam hexetil là cefotiam. Chất này có hoạt tính và hầu như không chuyển hóa. Đào thải qua lọc cầu thận và do ống thận tiết. Hệ số thanh thải của thận là 250 ml/phút, 30 - 35% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng không chuyển hóa. Cyclohexanol giải phóng trong thành ruột khi thuỷ phân cefotiam hexetil được chuyển hóa thành cyclohexanediol, chất này được đào thải qua thận.

Trường hợp suy thận, suy gan, người cao tuổi, sinh khả dụng không thay đổi. Ở người cao tuổi, hệ số thanh thải thận hơi thấp hơn so với người trẻ, nhưng những thay đổi về dược động này không cần phải điều chỉnh liều.

Ở người suy gan, suy thận nặng, cefotiam đào thải chậm và cyclohexanediol lại đào thải chậm hơn. Có thể loại trừ bằng thẩm phân máu, khoảng 44% liều dùng được thấy trong dịch thẩm phân. Không thẩm phân màng bụng được vì chỉ 6% của liều 1 g cefotiam được thấy trong dịch thẩm phân trong 5 giờ thẩm phân liên tục.

Chỉ định

Dựa theo hoạt tính kháng khuẩn và đặc điểm dược động học của cefotiam.

Dạng uống: Viêm xoang, viêm họng do liên cầu khuẩn tan máu nhóm A, viêm tai giữa cấp (sau khi loại trừ đợt cấp của viêm tai giữa mạn tính). Bội nhiễm phế quản ở người viêm phế quản mạn tính. Viêm phế quản cấp ở người có nhiều nguy cơ (người nghiện thuốc lá, người cao tuổi). Bệnh viêm phổi nhiễm khuẩn.

Dạng tiêm: Nhiễm khuẩn từ vừa đến nặng do vi khuẩn nhạy cảm, viêm đường mật, dự phòng nhiễm khuẩn do phẫu thuật.

Chống chỉ định

Đi ứng với các kháng sinh nhóm cephalosporin. Suy thận nặng (hệ số thanh thải creatinin < 20 ml/phút).

Suy gan.

Thận trọng

Phải ngừng điều trị khi thấy có dấu hiệu dị ứng. Phải hỏi kỹ tiền sử dị ứng khi kê đơn cephalosporin, vì 5 - 10% trường hợp có dị ứng chéo với penicilin.

Rất hiếm xảy ra viêm đại tràng giả mạc. Nếu xảy ra, phải ngừng ngay và cho điều trị thích hợp. Thuốc có thể làm dương tính giả test

Coombs hoặc khi tìm glucose trong nước tiểu bằng phương pháp dùng chất khử.

Phải thận trọng đối với người bệnh bị suy thận nặng.

Thời kỳ mang thai

Tuy chưa có đủ dữ liệu lâm sàng và trên động vật, nếu thấy cần, có thể sử dụng thuốc được.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc vào sữa ít, số lượng rất thấp so với liều điều trị. Do đó, có thể cho bú khi dùng thuốc này. Tuy nhiên, phải ngừng cho bú hoặc ngừng thuốc nếu thấy đứa trẻ bị ỉa chảy, nhiễm nấm *Candida* hoặc phát ban trên da.

Tác dụng không mong muốn

Hiem gấp, ADR < 1/1 000

Dị ứng ở da, rối loạn tiêu hoá (buồn nôn, nôn, khó tiêu, ỉa chảy).

Máu: Biểu hiện nhất thời, chủ yếu tăng bạch cầu ura eosin, giảm bạch cầu trung tính.

Gan: Tăng AST, ALT, phosphatase kiềm và creatinin huyết.

Thận: Chức năng thận bị thay đổi khi dùng kháng sinh cùng nhóm, nhất là khi dùng kết hợp với aminosid và thuốc lợi tiểu.

Phản ứng phản vệ.

Khoảng 6% người bệnh tiêm tĩnh mạch bị viêm tắc tĩnh mạch ($n = 79$).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Uống: Phải nuốt viên thuốc với một cốc nước to trước bữa ăn để tránh các biểu hiện tiêu hoá. Liều hàng ngày được chia làm 2 lần cách nhau 12 giờ. Thuốc tiêm: Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch.

Liều lượng:

Uống viên cefotiam hexetil ở người lớn: Viêm họng, viêm tai giữa cấp, viêm xoang, nhiễm khuẩn phế quản cấp ở người có nguy cơ (hút thuốc, người cao tuổi): 400 mg/24 giờ chia làm 2 lần uống cách nhau 12 giờ. Thời gian điều trị viêm họng: 5 ngày. Thời gian điều trị viêm xoang mã cấp đơn thuần: 5 ngày. Bởi nhiễm phế quản ở người bị viêm phế quản mạn, viêm phổi nhiễm khuẩn: 800 mg/24 giờ chia làm 2 lần cách nhau 12 giờ.

Tiêm cefotiam hydrochlorid ở người lớn: Liều thông thường: 6 g/24 giờ chia làm nhiều lần, cách 6 giờ tiêm 1 lần.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều.

Suy thận: Nếu hệ số thanh thải creatinin $> 20 \text{ ml/phút}$, không cần điều chỉnh liều; tuy nhiên không được vượt quá 400 mg/24 giờ.

Nếu hệ số thanh thải creatinin $< 16,6 \text{ ml/phút}$ hoặc $< 20 \text{ ml/phút}$, liều phải giảm tới 75% liều thông thường, khi cho cách nhau 6 - 8 giờ/lần. Không cần thay đổi liều, khi cho cách nhau 12 giờ.

Điều chỉnh liều trong khi thẩm phân máu: Sau khi thẩm phân máu, bổ sung 50% liều.

Tương tác

Vẫn đề đặc biệt về chỉ số INR (International normalized ratio: Tỷ số bình thường hóa quốc tế). Có nhiều trường hợp tác dụng của thuốc chống đông máu tăng khi dùng cùng với thuốc kháng sinh. Rất khó phân biệt phản nào là do bệnh lý nhiễm khuẩn và phản nào là do thuốc điều trị đã gây ra mất cân bằng chỉ số INR. Một số kháng sinh đã biết có nhiều liên quan đến chỉ số INR như fluoroquinolon, macrolid, cyclin, cotrimoxazol và một số cephalosporin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ dưới 25 °C và tránh ẩm.

Quá liều và xử trí

Các triệu chứng quá liều bao gồm buồn nôn, nôn, đau vùng thượng vị, ỉa chảy, co giật.

Xử trí: Điều trị triệu chứng.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Bamadol; Beetiam Inj; Bisotirin; Cefoam; Cefoniz Injection; Cefopess; Cefzitam Inj; Cepbacter; Cetiam Inj.; Fiorela; Fixime Inj; Foceam; Gilidam; Gomtiam; Hutiam; Imetiam; Kbcetiam injection; Kontiam Inj.; Neriman; Newtiam; Penfocin Inj; Philcefobacter; Philsetam; Philsodam Inj; Pmtiam; Tiafo; Tiamcefo; Tibucef; Tratim Inj; Vifortiam; Wonfotiam Injection.

CEMPIROM

Tên chung quốc tế: Cefpirome.

Mã ATC: J01DE02.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 4.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc dùng dưới dạng muối cefpirom sulfat. Hàm lượng và liều lượng biểu thị theo cefpirom base.

Lọ bột đóng khép vô khuẩn để pha tiêm 0,5 g, 1 g, 2 g.

1,19 g cefpirom sulfat tương đương với khoảng 1,0 g cefpirom base.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cefpirom giống cefotaxim (một cephalosporin thế hệ 3) có tác dụng diệt khuẩn do ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Cefpirom thâm nhập nhanh qua thành tế bào vi khuẩn và gắn với protein liên kết penicilin nội bào (PBPs) với ái lực cao. Sự liên kết với PBP ngăn cản tổng hợp thành tế bào. Các vi khuẩn có PBP biến đổi, không liên kết với cefpirom, do đó kháng cefpirom (các *Staphylococcus* kháng isoxazolyl-penicilin như MRSA).

Cefpirom có độ bền vững được cải thiện đối với beta-lactamase do giảm ái lực gắn vào các enzym này. Phổ kháng khuẩn được mở rộng, bao gồm các vi khuẩn Gram dương, nên cefpirom được coi là một cephalosporin thế hệ thứ 4, hoạt phổ tương tự như cefotaxim, nhưng *in vitro* có tác dụng mạnh hơn với *Staphylococci*, một số *Enterococci*, một số *Enterobacteriaceae* và *Pseudomonas aeruginosa*. Cefpirom kém tác dụng hơn ceftazidim đối với *P. aeruginosa*.

Với các vi khuẩn ký khí, tác dụng *in vitro* của cefpirom kém hơn cefoxitin, nhưng tương tự như cefoperazon và mạnh hơn cefotaxim, ceftazidim.

Đối với trực khuẩn Gram âm, tác dụng *in vitro* của cefpirom thường tương tự như cefotaxim, trừ *Enterobacter*, *Serratia*, *Acinetobacter* và *Providencia* nhạy cảm hơn với cefpirom. Đối với *Pseudomonas aeruginosa*, tác dụng của cefpirom mạnh hơn so với piperacilin, cefoperazon, cefotaxim và moxalactam, nhưng kém hơn so với ceftazidim, imipenem và astreonam, ciprofloxacin hoặc pefloxacin. Tác dụng của cefpirom đối với *Enterobacteriaceae* kháng aminoglycosid mạnh hơn so với cefotaxim, ticarcillin hoặc piperacilin. Đối với tụ cầu, tác dụng của cefpirom tương tự như cephalosporin thế hệ 1 và 2. *S. aureus* kháng methicilin cũng kháng cefpirom.

Đối với *Streptococcus faecalis*, cefpirom có tác dụng mạnh hơn so với đa số cephalosporin khác nhưng kém ampicilin, piperacilin, azlocilin và ciprofloxacin.

Tác dụng *in vitro* đã được chứng minh đối với nhiễm *Enterococcus* (ở chuột).

Cefpirom có tác dụng đối với vi khuẩn gây bệnh Gram dương như *Staphylococcus aureus* nhạy cảm với methicilin, *Staphylococcus*

epidermidis, *Staphylococcus saprophyticus* và *Streptococci* nhóm A, B, C.

Những vi khuẩn Gram âm nhạy cảm với cefpirom gồm có *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella* và *Enterobacter*. *Pseudomonas aeruginosa* có độ nhạy cảm trung gian và *Enterococcus faecalis* có độ nhạy cảm thấp.

Các *Staphylococcus* kháng methicilin (MRSA), *Bacteroides fragilis* và các loại *Bacteroides* khác đều kháng cefpirom. *Pseudomonas maltophilia*, *Clostridium difficile* và *Enterococcus faecium* không nhạy cảm với cefpirom.

Dược động học

Cefpirom được hấp thu ít qua đường tiêu hóa nên được dùng theo đường tiêm, tối 92 - 98% hấp thu theo đường tiêm bắp. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết thanh sau khi truyền tĩnh mạch một liều duy nhất 1 g vào khoảng 80 - 100 microgam/ml sau 5 phút, 3 microgam sau 8 giờ và 0,8 - 1,3 microgam/ml sau 12 giờ. Sau khi tiêm bắp với liều 1 g cefpirom cho người tình nguyện mạnh khỏe, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khoảng 32 microgam/ml sau 1,5 giờ, giảm xuống gần 1 microgam/ml sau 12 giờ. Biểu đồ được động học là tuyến tính: Nồng độ thuốc trong huyết thanh tỷ lệ thuận với liều thuốc đã dùng. Cefpirom liên kết dưới 10% với protein huyết thanh và không phụ thuộc vào liều. Thuốc không tích lũy sau khi tiêm nhiều lần cefpirom (1 - 2 g tiêm tĩnh mạch 2 lần/ngày trong 4 - 5 ngày).

Cefpirom được phân bố rộng rãi vào các mô và dịch cơ thể. Thuốc vào dịch menses, niêm mạc phế quản, dịch não tủy, mắt, mô tuyến tiền liệt và phân bố rất tốt vào dịch phúc mạc. Thuốc vào được sữa mẹ. Thể tích phân bố là 14 - 19 lít.

Cefpirom chuyển hóa ở mức độ hạn chế tại gan và cho dẫn chất không có hoạt tính.

Cefpirom bài tiết chủ yếu qua thận: 80 - 90% lượng thuốc đã dùng được thấy dưới dạng không thay đổi trong nước tiểu.

Nửa đời thải trừ của cefpirom vào khoảng 2 giờ và kéo dài ở người bệnh suy thận như sau:

Cl_{cr} (ml/phút)	> 50	50 - 20	< 20 - 10	< 10
Nửa đời thải trừ (giờ)	2,6	9,2	9,8	14,5

Cần phải thay đổi liều dùng cefpirom tùy theo mức độ suy thận, khi độ thanh thải creatinin thấp hơn 50 ml/phút.

Cefpirom được thải trừ một phần qua thận tách máu: 30 - 50% lượng cefpirom được thải trừ sau 3 - 4 giờ thẩm tách.

Người cao tuổi: Trên 65 tuổi kèm theo Cl_{cr} trung bình 44 ml/phút (18 - 96 ml/phút), sau khi tiêm tĩnh mạch với liều lặp lại 1 g và 2 g, nồng độ tối đa ở trạng thái cân bằng tăng theo thứ tự 127 mg/lít và 231 mg/lít. Nửa đời đào thải sau khi cho cùng liều đạt theo thứ tự 4,4 giờ và 4,5 giờ. Nửa đời tăng liên quan đến giảm chức năng thận.

Chỉ định

Cefpirom không phải là một kháng sinh ưu tiên dùng ban đầu, mà là một kháng sinh dự trữ dùng trong các nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm với cefpirom: Nhiễm khuẩn hô hấp và tiết niệu có biến chứng đe dọa tính mạng, nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn da, sốt kèm giảm bạch cầu trung tính ở người suy giảm hoặc không suy giảm miễn dịch.

Chống chỉ định

Trong trường hợp dị ứng/quá mẫn với cefpirom sulfat hoặc các dẫn xuất cephalosporin khác hoặc với bất cứ thành phần nào trong công thức.

Thận trọng

Trước khi bắt đầu điều trị bằng cefpirom, phải điều tra kỹ về tiền sử dị ứng của người bệnh với cephalosporin, penicilin hoặc thuốc khác. Trong trường hợp dị ứng penicilin, nguy cơ dị ứng chéo có thể gây ra các phản ứng trầm trọng với cephalosporin.

Đối với các người bệnh suy thận cần giảm liều dùng. Có nguy cơ tăng các phản ứng không mong muốn đối với thận, nếu dùng cefpirom phối hợp với các aminoglycosid (gentamicin, streptomycin...) và khi dùng cefpirom cùng với các thuốc lợi tiểu quai.

Người bệnh viêm đại tràng hoặc các rối loạn đường tiêu hóa khác. Trong thời gian điều trị cũng như sau điều trị có thể có ia chảy nặng và cấp khi dùng các kháng sinh phổ rộng. Đây có thể là triệu chứng của viêm đại tràng giả mạc. Trong trường hợp này cần ngừng thuốc và dùng kháng sinh thích hợp (vancomycin, hoặc metronidazol). Tránh dùng các thuốc gây táo bón.

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu thực nghiệm trên súc vật không thấy có nguy cơ gây quái thai. Tuy nhiên, do chưa có đầy đủ các công trình nghiên cứu có kiểm soát chặt chẽ trên người mang thai và kinh nghiệm lâm sàng trong điều trị cho người mang thai bằng cefpirom còn hạn chế, không biết thuốc có qua được nhau thai không; nên cần dùng thuốc hạn chế và thận trọng cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có đủ số liệu để đánh giá nguy cơ cho trẻ em. Vì vậy, phải thận trọng khi cefpirom được dùng cho phụ nữ đang cho con bú, khuyến cáo nên ngừng cho con bú khi điều trị với cefpirom.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Trong lâm sàng, ia chảy là tác dụng không mong muốn thường gặp nhất.

Thường gặp, $ADR > 1/100$

Toàn thân: Viêm tĩnh mạch ở chỗ tiêm.

Tiêu hóa: Ỉa chảy, buồn nôn, nôn.

Da: Phát ban.

Gan: Tăng transaminase và phosphatase kiềm, tăng bilirubin máu.

Tiết niệu sinh dục: Tăng creatinin máu.

Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$

Toàn thân: Đau đầu, kích ứng tại chỗ tiêm, sốt, dị ứng, biếng ăn, nhiễm nấm *Candida*.

Máu: Tăng tiểu cầu, giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu ura eosin.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp.

Thần kinh trung ương: Chóng mặt, mất ngủ, co giật.

Tiêu hóa: Đau bụng, táo bón, viêm miệng.

Da: Ngứa, mày đay.

Hô hấp: Khó thở.

Thần kinh: Vị giác thay đổi.

Tiết niệu sinh dục: Giảm chức năng thận.

Hiếm gặp, $ADR < 1/1000$

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, ngã gãy.

Máu: Giảm bạch cầu, thiếu máu tan huyết.

Thần kinh trung ương: Dễ kích động, lú lẫn.

Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa, chảy máu, viêm đại tràng màng già.

Gan: Vàng da út mật.

Hô hấp: Hen.

Chuyển hóa: Giảm kali huyết.

Tiết niệu, sinh dục: Viêm âm đạo/cổ tử cung do nấm *Candida*.

Chú ý: Có thể có nguy cơ nhẹ bởi nhiễm các vi khuẩn không nhạy cảm với cefpirom.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng thuốc.

Dùng kháng sinh thích hợp (vancomycin hoặc metronidazol).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Dùng cefpirom bằng tiêm tĩnh mạch chậm trong 3 - 5 phút và tiêm truyền tĩnh mạch trong 20 - 30 phút.

Pha dung dịch tiêm tĩnh mạch: Lọ 1 g pha trong 10 ml hoặc 2 g trong 20 ml nước vô khuẩn để tiêm.

Pha dung dịch truyền tĩnh mạch: Lọ 1 g hoặc 2 g pha trong 100 ml nước vô khuẩn để tiêm, dung dịch natri clorid 0,9%, dung dịch glucose 5% hoặc dung dịch Ringer lactat.

Liều lượng

Người lớn: Liều dùng và thời gian điều trị phụ thuộc vào loại, mức độ nhiễm khuẩn và chức năng thận của người bệnh.

Liều thường dùng là 1 - 2 g, 12 giờ một lần. Liều cao 2 g, 2 lần một ngày được khuyến cáo dùng cho những trường hợp nhiễm khuẩn nặng hoặc gây bởi các vi khuẩn kháng thuốc.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới: 2 g, 12 giờ một lần.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu dưới có biến chứng: 1 g, 12 giờ một lần; liều cao: 2 g, 12 giờ một lần.

Nhiễm khuẩn huyết, hoặc nhiễm khuẩn đe dọa tính mạng: 2 g, 12 giờ một lần.

Người suy thận: Cần điều chỉnh liều. Sau khi dùng liều nạp 1 - 2 g, tùy thuộc vào mức độ nhiễm khuẩn, liều duy trì được khuyến cáo điều chỉnh dựa theo Cl_{cr} như sau:

Cl_{cr} (ml/phút)	Liều ban đầu: 1 g, sau đó:	Liều ban đầu: 2 g, sau đó:
50 - 20	0,5 g x 2 lần/ngày	1 g x 2 lần/ngày
20 - 5	0,5 g x 1 lần/ngày	1 g x 1 lần/ngày
<5 (Thận nhân tạo)	0,5 g/ngày + 0,25 g ngay sau thẩm tách	1 g/ngày + 0,5 g ngay sau thẩm tách

Không cần điều chỉnh liều ở người bệnh với $\text{Cl}_{\text{cr}} \geq 50 \text{ ml/phút}$.

Khi đang dùng cefpirom không nên định lượng creatinin huyết thanh bằng phương pháp Jaffé (picrat) vì cho kết quả sai (kết quả thường cao).

Người suy gan: Không cần điều chỉnh liều.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều, trừ trường hợp bị suy thận.

Tre em: Thông thường, điều trị cefpirom cho trẻ em chỉ được tiến hành khi các cách điều trị khác không thể thực hiện được trong trường hợp cấp bách. Các liều ghi trên là để dùng cho một thể trọng bình thường 70 kg. Nếu thật cần thiết, có thể tính liều cho trẻ em, dựa vào các liều trên cho mỗi kg thể trọng. Không khuyến cáo dùng cho trẻ em dưới 12 tuổi.

Tương tác thuốc

Probenecid làm giảm sự bài tiết ở ống thận của các cephalosporin đào thải bằng cơ chế này, do đó làm tăng và kéo dài nồng độ cephalosporin trong huyết thanh, kéo dài nửa đời thải trừ và tăng nguy cơ độc của những thuốc này.

Có tiềm năng độc tính với thận khi dùng cephalosporin cùng với các thuốc có độc tính với thận khác, thí dụ thuốc lợi tiểu quai, nhất là ở người bệnh đã bị suy chức năng thận từ trước.

Độ ổn định và bảo quản

Lọ chứa bột cefpirom phải được bảo quản dưới 25 °C và tránh ánh sáng. Sau khi pha, dung dịch thuốc bền vững dưới 6 giờ ở nhiệt độ phòng và dưới 24 giờ ở 2 - 8 °C. Dung dịch có thể hơi chuyển màu trong khi bảo quản nhưng nếu theo đúng điều kiện bảo quản trên thì sự đổi màu này không phải là biến chất.

Tương kỵ

Cefpirom không được dùng chung với dung dịch bicarbonat. Không được trộn cefpirom với các kháng sinh khác trong cùng bơm tiêm hoặc với các dung dịch khác để truyền (đặc biệt quan trọng đối với các aminoglycosid).

Quá liều và xử trí

Liều cao cefpirom trong huyết thanh sẽ giảm xuống bằng thẩm tách màng bụng, hoặc thẩm tách máu.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Afedox; Cefire; Cefitop 1 000; Cefpotriv; Clesspirom; Ferripirom; Focimic; Medtol; Parpirom; Pentirom 1 000; Unipiren.

CEFPODOXIM PROXETIL

Tên chung quốc tế: Cefpodoxime proxetil.

Mã ATC: J01DD13.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 3.

Dạng thuốc và hàm lượng

Cốm để pha hỗn dịch uống: 50 mg/5 ml (50 ml, 75 ml, 100 ml); 100 mg/5 ml (50 ml, 75 ml, 100 ml).

Viên nén bao phim: 100 mg, 200 mg.

Thuốc được dùng dưới dạng cefpodoxim proxetil. Hàm lượng và liều dùng được tính theo cefpodoxim: 130 mg cefpodoxim proxetil tương đương với khoảng 100 mg cefpodoxim.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cefpodoxim là kháng sinh cephalosporin thế hệ 3, được sử dụng tương tự như cefixim trong điều trị các nhiễm khuẩn nhạy cảm, nhưng cefpodoxim có hoạt tính mạnh hơn chống lại *Staphylococcus aureus*. Thuốc có tác dụng kháng khuẩn do ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn; thuốc gắn vào một hoặc nhiều protein gắn penicillin (PBP) (là các protein tham gia vào thành phần cấu tạo màng tế bào vi khuẩn), ức chế bước cuối cùng chuyển hóa peptit của quá trình tổng hợp màng tế bào vi khuẩn, dẫn đến ức chế sinh tổng hợp thành tế bào. Cefpodoxim có độ bền vững cao trước sự tấn công của các beta-lactamase, do các khuẩn Gram âm và Gram dương tạo ra.

Phổ kháng khuẩn

Giống các cephalosporin uống thế hệ 3 (cefdinir, cefixim, ceftibuten), cefpodoxim có phổ kháng khuẩn rộng đối với các vi khuẩn Gram âm hiếu khí, so với cephalosporin thế hệ thứ nhất và thứ hai.

Về nguyên tắc, cefpodoxim có hoạt lực đối với cầu khuẩn Gram dương như phế cầu khuẩn (*Streptococcus pneumoniae*), các liên cầu khuẩn (*Streptococcus*) nhóm A, B, C, G và với các tụ cầu khuẩn *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* có hay không tạo ra beta-lactamase. Cefpodoxim cũng có tác dụng đối với các cầu khuẩn Gram âm, các trực khuẩn Gram dương và Gram âm. Thuốc có hoạt tính chống các vi khuẩn Gram âm gây bệnh quan trọng như *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* và *Citrobacter*.

Tuy nhiên ở Việt Nam, các vi khuẩn này cũng kháng cả cephalosporin thế hệ 3. Vấn đề này cần lưu ý vì đó là một nguy cơ thất bại trong điều trị.

Ngược với các cephalosporin loại uống khác, cefpodoxim bền vững đối với beta-lactamase do *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* và *Neisseria* sinh ra. Tuy vậy nhận xét này cũng chưa

được theo dõi có hệ thống ở Việt Nam và hoạt lực của cefpodoxim cao hơn đến mức độ nào so với hoạt lực của các cephalosporin uống khác cũng chưa rõ.

Kháng thuốc

Thuốc không có tác dụng chống các tụ cầu khuẩn kháng isoxazolyl-penicilin do thay đổi protein gắn penicilin (kiểu kháng của tụ cầu vàng kháng methicilin MRSA). Kiểu kháng kháng sinh MRSA này đang phát triển ngày càng tăng ở Việt Nam.

Cefpodoxim ít tác dụng trên *Proteus vulgaris*, *Enterobacter*, *Serratia marcescens* và *Clostridium perfringens*. Các vi khuẩn này đối khi đã kháng thuốc.

Tụ cầu vàng kháng methicilin, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas* spp., *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis*, *Listeria*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* và *Legionella pneumophili* thường kháng các cephalosporin.

Dược động học

Cefpodoxim proxetil (ester của cefpodoxim) là một tiền dược không có tác dụng kháng khuẩn khi chưa được thủy phân thành cefpodoxim trong cơ thể. Cefpodoxim proxetil được hấp thu qua đường tiêu hóa và được chuyển hóa bởi các esterase không đặc hiệu trong ruột thành chất chuyển hóa cefpodoxim có tác dụng. Sự hấp thu tăng khi có mặt của thức ăn và giảm khi pH dạ dày thấp.

Viên nén bao phim và hỗn dịch uống tương đương về sinh học. Cefpodoxim có dược động học phụ thuộc liều, tuyển tính trong phạm vi liều 100 - 400 mg, không tuyển tính khi liều trên 400 mg. Thuốc không tích lũy trong huyết tương sau khi uống nhiều liều (tới 400 mg cách 12 giờ/lần) ở người có chức năng thận bình thường. Ở người cao tuổi, các thông số dược động học, trừ nửa đời huyết tương, tương tự như người trẻ tuổi. Dược động học cefpodoxim không bị ảnh hưởng ở người bệnh khi suy gan, nhưng bị ảnh hưởng khi suy thận.

Thức ăn tác động đến sinh khả dụng của viên nén bao phim nhưng không ảnh hưởng đến hỗn dịch uống. Khả dụng sinh học của cefpodoxim khoảng 50% ở người chưa ăn. Sinh khả dụng tăng khi dùng thuốc cùng thức ăn. Nửa đời trong huyết thanh của cefpodoxim khoảng 2 - 3 giờ đối với người bệnh có chức năng thận bình thường và kéo dài ở người bệnh suy thận. Sau khi uống một liều cefpodoxim, ở người lớn khỏe mạnh có chức năng thận bình thường, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 2 - 3 giờ và có giá trị trung bình 1,4 microgam/ml, 2,3 microgam/ml, 3,9 microgam/ml tương ứng với các liều 100 mg, 200 mg, 400 mg cefpodoxim; 8 giờ sau khi dùng thuốc với liều trên, nồng độ trong huyết tương trung bình tương ứng là 0,29, 0,62, 1,3 microgam/ml. Trẻ em từ 1 - 17 tuổi, dùng dạng hỗn dịch uống, với liều cefpodoxim là 5 mg/kg, nồng độ thuốc trong huyết tương trung bình đạt là 1,4; 2,1; 1,7; 0,9 và 0,4 microgam/ml tương ứng với thời gian sau khi uống là 1, 2, 4, 6 và 8 giờ. Khoảng 20 - 30% cefpodoxim liên kết với protein huyết tương. Sự gắn kết này không phụ thuộc vào nồng độ thuốc trong phạm vi 0,1 - 7,1 microgam/ml. Thể tích phân bố của cefpodoxim trong khoảng 0,7 - 1,15 lít/kg ở người lớn khỏe mạnh có chức năng thận bình thường. Cefpodoxim phân bố tốt vào các mô của phổi và họng, vào dịch màng phổi; thuốc vào dịch não tuy rất ít và một lượng nhỏ xuất hiện trong sữa; thuốc đạt được nồng độ điều trị trong đường hô hấp, đường niệu và mật.

Thuốc được thải trừ chủ yếu qua thận (khoảng 80% dưới dạng thuốc không biến đổi trong 24 giờ). Không xảy ra biến đổi sinh học ở thận và gan. Thuốc bị thải loại khoảng 23% liều uống độc nhất trong 3 giờ thẩm tách máu.

Chỉ định

Cefpodoxim được dùng dưới dạng uống để điều trị các nhiễm khuẩn từ nhẹ đến trung bình ở đường hô hấp dưới, kể cả các viêm phổi cấp tính mắc phải ở cộng đồng do các chủng *Streptococcus pneumoniae* hoặc *Haemophilus influenzae* nhạy cảm (kể cả các chủng sinh ra beta-lactamase) và để điều trị đợt kịch phát cấp tính của viêm phế quản mạn do *S. pneumoniae* nhạy cảm và do *H. influenzae*; hoặc do *Moraxella* (trước kia gọi là *Branhamella catarrhalis*, không sinh ra beta-lactamase).

Để điều trị các nhiễm khuẩn nhẹ và vừa ở đường hô hấp trên (thí dụ viêm họng, viêm amidan) do *Streptococcus pyogenes* nhạy cảm, cefpodoxim không phải là thuốc được chọn ưu tiên, mà là thuốc thay thế cho amoxicilin hay amoxicilin và kali clavulanat khi không hiệu quả hoặc không dùng được. Cefpodoxim cũng có vai trò trong điều trị bệnh viêm tai giữa cấp, viêm xoang cấp do các chủng nhạy cảm *S. pneumoniae*, *H. influenzae* (kể cả các chủng sinh ra beta-lactamase) hoặc *M. catarrhalis*.

Cefpodoxim cũng được dùng để điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu nhẹ và vừa, chưa có biến chứng (viêm bàng quang) do các chủng nhạy cảm *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, hoặc *Staphylococcus saprophyticus*.

Bệnh lậu không biến chứng và lan tỏa do chủng *N. gonorrhoea* sinh hoặc không sinh penicilinase.

Cefpodoxim cũng được dùng để điều trị nhiễm khuẩn thể nhẹ đến vừa chưa biến chứng ở da và các tổ chức da do *Staphylococcus aureus* có tạo ra hay không tạo ra penicilinase và các chủng nhạy cảm của *Streptococcus pyogenes*.

Chống chỉ định

Người mẫn cảm với cefpodoxim hay bất cứ thành phần nào của thuốc; những người bệnh bị dị ứng với các cephalosporin khác và người bị rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Thận trọng

Trước khi bắt đầu điều trị bằng cefpodoxim, phải điều tra kỹ về tiền sử dị ứng của người bệnh với cephalosporin, penicilin hoặc thuốc khác.

Cần sử dụng thận trọng đối với những người mẫn cảm với penicilin, thiểu năng thận và người có thai hoặc đang cho con bú.

Theo dõi dấu hiệu và triệu chứng sốc phản vệ trong liều dùng đầu tiên.

Nếu có phản ứng quá mẫn xảy ra trong khi điều trị với cefpodoxim thì phải dừng dùng thuốc và sử dụng liệu pháp điều trị phù hợp cho người bệnh (như dùng epinephrin, corticosteroid và duy trì đủ oxygen).

Sử dụng thuốc dài ngày có thể dẫn đến bội nhiễm vi khuẩn và nấm; đặc biệt nhiễm *Clostridium difficile* gây ỉa chảy và viêm kết tràng. Độ an toàn và hiệu quả của thuốc chưa được xác định đối với trẻ dưới hai tháng tuổi.

Hỗn dịch có chứa natri benzoat phải dùng rất thận trọng đối với trẻ sơ sinh; do acid benzoic (benzoat) là một chất chuyển hóa của benzyl alcohol và một lượng lớn benzyl alcohol (≥ 99 mg/kg/ngày) đã liên quan đến ngộ độc mạnh gây tử vong (hội chứng thở ngáp cá "gasping syndrome") ở trẻ sơ sinh; toan chuyển hóa, suy hô hấp, rối loạn chức năng hệ thần kinh trung ương (co giật, xuất huyết nội sọ), hạ huyết áp, trụy tim mạch. Nghiên cứu trên động vật và *in vitro* đã cho thấy benzoat đã giải phóng bilirubin từ vị trí gắn kết protein.

Thời kỳ mang thai

Không có các bằng chứng về ngộ độc thai và quái thai trong các nghiên cứu trên động vật cho uống cefpodoxim. Tuy nhiên chưa có các nghiên cứu thỏa đáng và được kiểm soát chặt chẽ về việc dùng cefpodoxim cho người mang thai hoặc khi sinh đẻ, vì vậy cần thận

trọng khi dùng thuốc cho người mang thai, chỉ dùng cefpodoxim trong thời kỳ mang thai khi thực sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Cefpodoxim được tiết qua sữa mẹ với nồng độ thấp. Do tiềm năng về tác dụng không mong muốn cho trẻ bú mẹ, cần cân nhắc kỹ việc dùng cho con bú hoặc uống thuốc. Mặc dù nồng độ thấp, nhưng vẫn có 3 vấn đề có thể xảy ra đối với trẻ em bú sữa có cefpodoxim: Rối loạn hệ vi khuẩn đường ruột, tác dụng trực tiếp đến cơ thể trẻ và kết quả nuôi cây vi khuẩn sẽ sai, nếu phải làm kháng sinh đồ khi có sốt.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn của cefpodoxim tương tự như các cephalosporin đường uống khác. Nói chung thuốc được dung nạp tốt, hầu hết các tác dụng phụ qua nhanh và từ nhẹ đến vừa trong một số trường hợp. Tác dụng phụ đối với trẻ dùng thuốc tương tự như người lớn, bao gồm tác dụng từ nhẹ đến vừa trên đường tiêu hóa và trên da.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng, viêm đại tràng màng giáp.

Hệ thần kinh trung ương: Đau đầu.

Da: Phát ban, nổi mày đay, ngứa.

Niệu - sinh dục: Nhiễm nấm âm đạo.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Phản ứng dị ứng: Phản ứng như bệnh huyết thanh với phát ban, sốt, đau khớp và phản ứng phản vệ.

Da: Ban đỏ đa dạng.

Gan: Rối loạn enzym gan, viêm gan và vàng da úm tạm thời.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Tăng bạch cầu ura eosin, rối loạn về máu.

Thận: Viêm thận kẽ có hồi phục.

Thần kinh trung ương: Tăng hoạt động, bị kích động, khó ngủ, lú lẫn, tăng trương lực và chóng mặt hoa mắt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng điều trị bằng cefpodoxim.

Liều lượng cách dùng

Cách dùng:

Nên uống viên nén cefpodoxim cùng thức ăn để tăng sự hấp thu của thuốc qua đường tiêu hóa. Cefpodoxim dạng hỗn dịch uống có thể uống bất cứ lúc nào, với thức ăn hoặc không.

Pha hỗn dịch uống: Thêm lượng nước cất (hoặc nước uống được) thích hợp vào lọ thuốc bột để có hỗn dịch chứa 50 - 100 mg cefpodoxim/5 ml. Chia lượng nước cần thêm làm 2 phần bằng nhau để thêm vào bột thuốc 2 lần. Lắc kỹ lọ sau mỗi lần thêm. Lắc kỹ hỗn dịch trước khi dùng.

Liều lượng:

Liều thường dùng:

Người lớn và trẻ ≥ 12 tuổi: Uống: 100 - 400 mg cách 12 giờ/lần.

Trẻ em từ 2 tháng tuổi đến 12 tuổi: Uống 10 mg/kg/ngày, chia làm 2 lần, cách nhau 12 giờ (liều tối đa 400 mg/ngày).

Liều khuyến cáo cho một số bệnh cụ thể như sau:

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi:

Đợt kịch phát cấp tính của viêm phế quản mạn hoặc viêm phổi nhẹ đến vừa mắc phải của cộng đồng, liều thường dùng của cefpodoxim là 200 mg/lần, cách 12 giờ một lần, trong 10 hoặc 14 ngày, tương ứng với các bệnh kể trên.

Viêm họng và/hoặc viêm amidan do nhiễm *Streptococcus pyogenes*, liều cefpodoxim là 100 mg, cách 12 giờ một lần, trong 5 - 10 ngày. Nhiễm khuẩn da và các tổ chức da nhẹ và vừa chưa biến chứng,

liều thường dùng là 400 mg/lần, cách 12 giờ một lần, trong 7 - 14 ngày.

Nhiễm khuẩn đường niệu từ nhẹ đến vừa chưa có biến chứng: 100 mg/lần, cách 12 giờ một lần, dùng trong 7 ngày.

Lậu chưa biến chứng ở nam, nữ: Dùng 1 liều duy nhất 200 mg hoặc 400 mg cefpodoxim, tiếp theo là điều trị bằng doxycyclin uống để phòng nhiễm *Chlamydia*.

Trẻ em từ 2 tháng tuổi đến 12 tuổi:

Viêm tai giữa cấp: 5 mg/kg (cho tới 200 mg) cách nhau 12 giờ, trong 5 ngày.

Viêm họng và amidan do *S. pyogenes* (liên cầu khuẩn tan máu beta nhóm A): 5 mg/kg (cho tới 100 mg) cách 12 giờ/lần, trong 5-10 ngày.

Viêm xoang cấp (viêm xoang má cấp nhẹ tới vừa): 5 mg/kg (cho tới 200 mg) cách 12 giờ/lần, trong 10 ngày.

Lậu không biến chứng (trẻ 8 tuổi, cân nặng ≥ 45 kg): 1 liều duy nhất 400 mg, phối hợp với 1 kháng sinh có tác dụng đôi với nhiễm *Chlamydia*.

Viêm phổi mắc tại cộng đồng, đợt cấp do viêm phế quản mạn: 200 mg cách 12 giờ/lần, trong 14 ngày và 10 ngày tương ứng.

Da và cấu trúc da: 400 mg cách 12 giờ/lần, trong 7 - 14 ngày.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng: 100 mg cách 12 giờ/lần, trong 7 ngày.

Liều cho người suy thận:

Phải giảm liều tùy theo mức độ suy thận. Đối với người bệnh có độ thanh thải creatinin ít hơn 30 ml/phút và không thẩm tách máu, cho uống liều thường dùng, cách 24 giờ một lần.

Người bệnh đang thẩm tách máu, uống liều thường dùng 3 lần/tuần.

Tương tác thuốc

Hấp thu cefpodoxim giảm khi có chất chống acid, vì vậy tránh dùng cefpodoxim cùng với chất chống acid và chất kháng histamin H₂. Probenecid giảm bài tiết cefpodoxim qua thận.

Hoạt lực của cefpodoxim có thể tăng khi dùng đồng thời với các chất acid uric niệu.

Cefpodoxim có thể làm giảm hoạt lực của vắc xin thương hàn sống.

Độ ổn định và bảo quản

Cefpodoxim phải được bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ dưới 25 °C và tránh ánh sáng.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Aegencefpo; Alpodox; Amocef-200; Ampodox; Anphucpo 100; Anphuvag 100; Apoin-100; Apoin-200; Auropodox; Avimci; Avixime 200; Axtoxem; Azstar; Azucefox; Bactol; Benzina 100; Cacef-200; Cadicefpo; Cebarc; Cedodime; Cefago; Cefdolexe; Cefodoxone; Cefedim; Cefetil; Cefodomid; Cefoflam; Cefonova; Cefpobiotic; Cefpoluck; Cefpomed; Cefpoquick; Cefpova; Ceftobac-200; Ceftopix; Ceftresana; Cefuzix; Cefxl; Cendromid; Cepodox; Cepotab 200; Cepox; Cepoxitil; Ceratax; Cexod Tab.; Cexodo; Chempod; Cinemax; Citocap 200; CP; Cymodo; Daedox; Daezim; Dasrocef; Dimpotab-100 DT; Dinpocet; Dobixime; Dofixim; Doxef; Doxferxime; Doxicef; Dutixim 100; Edocom B 100; Efindom; Egopoxime; Epodox; Ercefpo; Eskacefpomax; Euroseafox; Eurostamp-200; Evodoxim; Exormin Tab; Fabapoxim; Flogenxin; Flotaxime Tab.; Focimic; Foncipro; Fulhad; Gaminec sachet; Gefdur; Genpoxim; Hancepo tab; Hepotil 100; Hexidoxime; Ifixime; Ikocif-200; Ilanelo; Imedoxim; Jadox; Kaztexim; Kcepim; Kefodoc; Keftizox; Kevomed; Lexicure; Loriquick; Lucass; Ludox;

Macoxy; Mactadom; Manpos; Markime; Martin dow Cefpodoxime; Medex Cefpodoxime; Medixam; Medixam DT; Medxit; Megatif; Meghapod 200; Mepodex; Miracef; Miracef 50 OS; Monocef - O; Nccep; Nepotel; New Oral; Newxalotil Tab.; Niftclar DT-100; Noblud; Ofiss; Opox; Orelox; Orgynax; Orientfe; Osarox Dry; Osarox-100; Oxifide 200; Pandatox; Penfixil; Philpodox; Pocos; Podocef; Podomit; Podoprox; Podoxi; Podoxime; Pracycide 200; Promla-100DT; Promla-200DT; Propido; Proxed-100; Raul; Redcef-DT-100; Reldicef; Rhinxl 200; Rolxexim; Rovanten; Roximreta; Sacboudii; Safrox 100; Sanfetil; Sapdox; Selbako; Sepdom; Septomux; Sepy-O; Spetcefy-200; Staraxim; Strabas; Tam Bac; Taxetil; Telmox; Tencefin; Tendipoxim; Tizoxim; Triafax; Tupod Dry; Vatirino Paediatric; Vidlezine-B; Vinrocef; Xelsepsin; Ximeprox; XLcefuz; Xpoxime-200; Zalilova 200; Zenodem; Zexif; Zifxime-100DT; Zizu.

CEFRADIN

Tên chung quốc tế: Cefradine.

Mã ATC: J01DB09.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 1.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang hoặc viên nén: 250 mg, 500 mg.

Bột hay cõm: 250 mg

Siro pha dịch treo để uống: 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml.

Bột pha tiêm: 250 mg, 500 mg, 1 g, 2 g; có chứa natri carbonat hay arginin làm chất trung hòa.

Thuốc được dùng dưới dạng cefradin khan, cefradin monohydrat hoặc cefradin dihydrat. Hàm lượng và liều lượng biểu thị theo cefradin khan.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cefradin là một kháng sinh cephalosporin thế hệ 1 bán tổng hợp; dùng đường uống có tác dụng tương tự như cephalexin, đường tiêm tác dụng tương tự cefazolin trong điều trị các nhiễm khuẩn nhạy cảm và dự phòng nhiễm khuẩn trong phẫu thuật. Thuốc có tác dụng diệt khuẩn. Giống như penicillin, cefradin ức chế sự tổng hợp mucopeptid ở thành tế bào vi khuẩn.

Các cephalosporin thế hệ 1 thường có tác dụng *in vitro* đối với nhiều cầu khuẩn Gram dương, bao gồm *Staphylococcus aureus* tiết hoặc không tiết penicilinase, các *Streptococcus* tan máu beta nhóm A (*Streptococcus pyogenes*); các *Streptococcus* nhóm B (*S. agalactiae*) và *Streptococcus pneumoniae*. Cephalosporin thế hệ 1 có tác dụng hạn chế đối với các vi khuẩn Gram âm, mặc dù một vài chủng *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteusmirabilis* và *Shigella* có thể bị ức chế *in vitro* bởi những thuốc này. Các cephalosporin thế hệ 1 không có tác dụng chống *Enterococcus* (thí dụ *Enterococcus faecalis*), *Staphylococcus* kháng methicilin, *Bacteroides fragilis*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Listeria monocytogenes*, *Proteus vulgaris*, *Providencia*, *Pseudomonas* và *Serratia*. So sánh hiệu lực kháng sinh của cefradin với cephalexin, cefradin có tác dụng yếu hơn đối với *E. coli*, *Proteus mirabilis* và rất ít tác dụng đối với *N. gonorrhoea*. Giống như cephalexin, cefradin cũng không có tác dụng đối với *Haemophilus influenzae*.

Cefradin bền vững ở môi trường acid, được hấp thu nhanh chóng và gần như hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Người lớn khỏe mạnh, chức năng thận bình thường, sau khi uống vào lúc đói, nồng độ đỉnh cefradin huyết thanh đạt 9 microgam/ml, 17 microgam/ml hoặc 24 microgam/ml với liều 250 mg, 500 mg hoặc 1 g (lần lượt),

trong vòng 1 giờ. Nồng độ đỉnh huyết thanh thấp hơn và chậm hơn nếu uống cefradin cùng với thức ăn, tuy tổng lượng thuốc hấp thu không thay đổi. Trong một nghiên cứu ở trẻ em 9 - 14 tuổi có chức năng thận bình thường, nồng độ đỉnh trung bình cefradin huyết thanh đạt được trong vòng 30 phút sau khi uống thuốc dạng dịch treo là 8,2 microgam/ml với liều 125 mg và 15,6 microgam/ml với liều 250 mg. Tuy nồng độ đỉnh huyết thanh của thuốc đạt được cao hơn và sớm hơn khi uống dịch treo so với uống viên nang nhưng không có khác biệt đáng kể về mặt lâm sàng.

Sau khi tiêm bắp liều 500 mg và 1 g cho người lớn khỏe mạnh có chức năng thận bình thường, nồng độ đỉnh của cefradin trong huyết thanh đạt được là 6 microgam/ml và 14 microgam/ml (lần lượt) trong vòng 1 - 2 giờ.

Khi tiêm tĩnh mạch liều 1 g cefradin cho người lớn có chức năng thận bình thường, nồng độ huyết thanh của thuốc trung bình là 86 microgam/ml sau 5 phút, 50 microgam/ml sau 15 phút, 26 microgam/ml sau 30 phút, 12 microgam/ml sau 60 phút và 1 microgam/ml sau 4 giờ.

Khoảng 8 - 12% cefradin liên kết với protein huyết tương. Nửa đời huyết thanh của cefradin khoảng 1 giờ ở người lớn có chức năng thận bình thường và kéo dài hơn ở người suy thận. Trong một nghiên cứu, nửa đời tăng lên đến 8,5 - 10 giờ ở người lớn có độ thanh thải creatinin là 11 - 20 ml/phút và lên đến 60 giờ ở những người có độ thanh thải creatinin thấp hơn 10 ml/phút.

Cefradin được phân bố rộng rãi trong các mô và dịch thể, đạt nồng độ điều trị ở mặt nhung ít vào dịch não tủy. Thuốc qua nhau thai vào hệ tuần hoàn thai nhi và tiết với lượng nhỏ vào sữa mẹ. Cefradin bài tiết ở dạng không biến đổi trong nước tiểu qua lọc cầu thận. Khoảng 60 - 90% hoặc hơn của một liều uống, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch được bài tiết trong vòng 6 giờ ở người bệnh có chức năng thận bình thường. Nồng độ trung bình cefradin trong nước tiểu là 313 microgam/ml ở người lớn có chức năng thận bình thường trong vòng 6 giờ sau khi tiêm bắp 1 liều 500 mg. Nồng độ đỉnh trong nước tiểu sau khi uống liều 500 mg là 3 mg/ml.

Cefradin được thải loại bằng thẩm tách máu và thẩm tách màng bụng.

Chỉ định

Cefradin được chỉ định để điều trị các bệnh nhiễm vi khuẩn nhạy cảm gây bệnh ở da và cấu trúc da, nhiễm khuẩn xương, nhiễm khuẩn tai mũi họng (viêm họng do liên cầu khuẩn tan huyết beta nhóm A, viêm xoang, viêm tai giữa), nhiễm khuẩn đường hô hấp kể cả viêm thùy phổi do các cầu khuẩn Gram dương nhạy cảm, nhiễm khuẩn đường tiết niệu (trừ viêm tuyến tiền liệt và viêm thận - bể thận) và để phòng nhiễm khuẩn trong phẫu thuật.

Chống chỉ định

Người dị ứng hoặc mẫn cảm với cefradin và kháng sinh nhóm cephalosporin hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Trước khi bắt đầu điều trị bằng cefradin, phải điều tra kỹ về tiền sử dị ứng của người bệnh với cephalosporin, penicilin hoặc thuốc khác.

Khoảng 10% người bệnh mẫn cảm với penicilin cũng có thể dị ứng với các cephalosporin khác, vì vậy phải rất thận trọng khi dùng cefradin cho những người bệnh này. Cũng phải thận trọng khi sử dụng cefradin cho người bệnh có cơ địa dị ứng.

Chú ý chỉ định cefradin cho người bệnh suy thận và có thể cần giảm liều. Phải theo dõi chức năng thận và máu trong khi điều trị, nhất là khi dùng thuốc thời gian dài và với liều cao.

Thời kỳ mang thai

Cefradin qua nhau thai rất nhanh trong thời kỳ mang thai. Các cephalosporin thường được coi như an toàn khi dùng cho người mang thai. Tuy nhiên, do chưa có đầy đủ các công trình nghiên cứu có kiểm soát chặt chẽ trên người mang thai và kinh nghiệm lâm sàng trong điều trị người mang thai bằng cefradin còn hạn chế nên cần thận trọng khi cho phụ nữ có thai dùng thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Cefradin được tiết vào sữa mẹ với nồng độ thấp. Ba vấn đề có thể xảy ra cho trẻ đang bú là: Thay đổi hệ vi khuẩn ruột, tác động trực tiếp lên trẻ em và ảnh hưởng đến nhận định kết quả cấy vi khuẩn khi cần phải kiểm tra lúc trẻ sốt. Tuy vậy, cefradin cũng như các cephalosporin khác được xếp vào loại có thể dùng khi cho con bú. Phải ngừng cho bú hoặc ngừng thuốc khi trẻ bị ỉa chảy, phát ban trên da hoặc nhiễm *Candida*.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tương tự như đối với cefalotin natri.

Rất thường gặp

Phản ứng quá mẫn:

Toàn thân: Sốt, phản ứng giống bệnh huyết thanh, phản vệ.

Da: Ban da, mày đay.

Máu: Tăng bạch cầu ura eosin.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, viêm đại tràng màng giả.

Máu: Mất bạch cầu hạt, biến chứng chảy máu.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thận: Hoại tử ống thận cấp sau khi dùng liều quá cao; thường liên quan đến người cao tuổi, người có tiền sử suy thận hoặc dùng đồng thời với các thuốc có độc tính trên thận (như các kháng sinh aminoglycosid).

Viêm thận kẽ cấp tính.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Gan: Viêm gan, vàng da ứ mật.

Toàn thân: Có thể đau ở chỗ tiêm bắp và viêm tĩnh mạch huyết khối sau khi truyền tĩnh mạch thường trên 6 g/ngày và trên 3 ngày.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Những thuốc và dùng các thuốc chống dị ứng khi cần.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Cefradin dùng đường uống; trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng nên tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm 3 - 5 phút hoặc tiêm truyền.

Liều lượng:

Người lớn

Uống: 250 - 500 mg, 6 giờ một lần, hoặc 500 mg - 1 g, 12 giờ một lần. Có thể lên tới 4 g/ngày theo đường uống.

Tiêm: Tiêm bắp sâu hoặc tiêm tĩnh mạch chậm hoặc tiêm truyền 500 mg - 1 g, 6 giờ một lần. Liều tối đa một ngày không quá 8 g.

Trẻ em:

Uống: 25 - 50 mg/kg/ngày, chia làm 2 - 4 lần. Viêm tai giữa dùng 75 - 100 mg/kg/ngày chia làm nhiều lần cách 6 tới 12 giờ một lần.

Liều uống tối đa một ngày không được quá 4 g.

Tiêm: 50 - 100 mg/kg/ngày chia 4 lần, liều có thể tăng lên 200 - 300 mg/kg/ngày trong nhiễm khuẩn nặng.

Dự phòng trước, trong và sau khi mổ:

Đối với người mổ đẻ: Tiêm tĩnh mạch 1 g ngay sau khi kẹp cuống rốn và tiêm bắp, hoặc tiêm tĩnh mạch 1 g, 6 và 12 giờ sau liều thứ nhất.

Đối với các người bệnh khác: Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch 1 g, trước khi phẫu thuật 1/2 giờ đến 1,5 giờ và cứ 4 đến 6 giờ một lần,

tiêm tiếp 1 g, trong vòng 24 giờ sau phẫu thuật. Không được dùng quá 8 g/ngày.

Liều dùng gợi ý trong một số bệnh cụ thể:

Người lớn:

Nhiễm khuẩn xương khớp: Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch 1 g cefradin, 4 lần/ngày.

Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da: Uống 250 mg, 4 lần/ngày hoặc 500 mg cách 12 giờ/lần. Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch: 500 mg, 4 lần/ngày, có thể tăng liều bằng cách dùng 4 lần/ngày hoặc tăng số lần dùng 500 mg/lần (cách nhau 4 giờ/lần).

Nhiễm khuẩn đường hô hấp: Uống 250 mg, 4 lần/ngày hoặc 500 mg cách 12 giờ/lần. Điều trị viêm phổi thùy: 500 mg, cách 6 giờ/lần hoặc 1 g, cách 12 giờ/lần.

Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch: Với viêm phổi không biến chứng, tiêm 500 mg, 4 lần/ngày. Tổng liều hàng ngày có thể tăng lên bằng cách cho thuốc mỗi 4 giờ/lần hoặc tăng liều dùng của 4 lần trong ngày.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu: Uống: Với nhiễm khuẩn không biến chứng: 500 mg cách 12 giờ/lần. Với bệnh nặng hơn: 500 mg, cách 6 giờ/lần. Với bệnh rất nặng hoặc mạn tính: Có thể dùng tới 1 g/lần, cách nhau 6 giờ. Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch: 500 mg/lần, 4 lần/ngày. Liều hàng ngày có thể tăng bằng cách tăng số lần tiêm (cách 4 giờ/lần) hoặc tăng liều ở 4 lần tiêm trong ngày.

Trẻ em:

Viêm tai giữa: Uống: thường dùng 25 - 50 mg/kg/ngày, chia làm nhiều lần cách nhau 6 hoặc 12 giờ. Với viêm tai giữa do *H. influenzae* uống 75 - 100 mg/kg/ngày, chia làm nhiều lần uống, cách nhau 6 hoặc 12 giờ/lần. Hiệu lực của cách uống 12 giờ/lần chưa được thử nghiệm đầy đủ cho trẻ em dưới 9 tháng tuổi.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp: Liều 47 mg/kg/ngày, chia làm nhiều lần uống cách nhau 6 giờ/lần. Dùng trong 10 ngày để điều trị viêm phổi thứ phát do *Diplococcus pneumoniae*.

Dự phòng viêm phổi do *Staphylococcus aureus* trong bệnh nhày nhót đối với trẻ từ 7 - 18 tuổi khuyến cáo uống 2 g hai lần một ngày.

Liều cho người suy thận: Đối với người lớn suy thận, phải giảm liều tùy theo độ thanh thải creatinin như sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều lượng và cách dùng
> 20	500 mg, cách 6 giờ một lần
20 - 5	250 mg, cách 6 giờ một lần
< 5	250 mg, cách 12 giờ một lần

Thảm phân máu: 250 mg lúc bắt đầu thảm phân; 250 mg 12 giờ sau và 36 tới 48 giờ sau khi bắt đầu thảm phân.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời probenecid uống sẽ cạnh tranh úc chê bài tiết của đa số các cephalosporin ở ống thận, làm tăng và kéo dài nồng độ cephalosporin trong huyết thanh.

Cefradin có thể làm giảm hiệu lực của vắc xin thương hàn.

Độ ổn định và bảo quản

Cefradin phải được bảo quản ở nơi mát, tránh ánh sáng.

Thuốc viên, bột để uống và để pha tiêm phải được bảo quản trong bao bì kín ở nhiệt độ không quá 30 °C, tốt nhất là từ 15 - 30 °C.

Sau khi pha, dịch treo để uống bền vững trong 7 ngày ở nhiệt độ phòng hoặc 14 ngày ở nhiệt độ 2 - 8 °C.

Đối với bột tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, sau khi hòa tan còn giữ hiệu lực trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc 24 giờ trong tủ lạnh 5 °C.

Các dịch truyền cefradin còn giữ hiệu lực trong 10 giờ ở nhiệt độ phòng và 48 giờ ở nhiệt độ lạnh 5 °C. Dung dịch cefradin pha với nước vô khuẩn để tiêm và để đông lạnh sẽ ổn định trong 6 tuần (-20 °C).

Sau khi hòa tan dung dịch thuốc có thể thay đổi màu từ vàng rơm nhạt đến vàng nhưng sự thay đổi màu này không ảnh hưởng đến hiệu lực của thuốc.

Tương kỵ

Cefradin tiêm chứa natri carbonat, vì vậy tương kỵ với các dung dịch chứa calci (như dung dịch Ringer lactat, dung dịch Ringer - lactat-dextrose, dung dịch Ringer).

Không nên trộn cefradin tiêm với các kháng sinh khác.

Trộn cefradin với aminoglycosid trong cùng một túi hoặc lọ để tiêm tĩnh mạch làm mất hoạt lực cả hai loại. Nếu cần dùng đồng thời cả 2 loại để điều trị, phải tiêm ở hai chỗ khác nhau.

Quá liều và xử trí

Như đối với các penicilin và cephalosporin khác.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Begacef; Besladin; Bestacefdine; Bifradin; Cadifradin; Cedine 500; Cefdan Inj.; Cefdafort cap; Cefvalis; Cefwin; Cetxetil; Cevinale; Dicophaxin 500; Eurosefro-500; Fudfradin; Fudpluria; Greencefsdin; Huonsfradin; Imefradin; Inbionetincef; Kinpodin; Kukjetrilcef; Midafra; Newlotin; Ophrazol Cap; Oradef; Orialis; Radin Cap.; Radincef; SCD Cefradine; Schucasid; Shinpoong Cefadin; SP. Cefradine; Tarvicendin; TV-Cefradin; Union Cefradine; Vaciradin; Yutidcef; Zinpadine.

CEFTAZIDIM

Tên chung quốc tế: Ceftazidime.

Mã ATC: J01DD02.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 3.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ 250 mg, 500 mg, 1 g, 2 g, 6 g bột vô khuẩn để pha tiêm hoặc tiêm truyền. Các thành phần khác có thể là natri carbonat nồng độ 118 mg/g ceftazidim để tăng độ tan, hoặc L-arginin nồng độ 349 mg/g ceftazidim hoạt tính để khắc phục tạo bọt.

Dịch truyền tĩnh mạch (đã được đóng băng) có chứa tương ứng với 20 mg và 40 mg ceftazidim Khan trong 1 ml dung dịch 4,4% và 3,2% dextrose.

Hàm lượng và liều lượng biểu thị theo dạng ceftazidim Khan: 1 g ceftazidim Khan tương ứng với 1,16 g ceftazidim pentahydrat.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ceftazidim là một kháng sinh cephalosporin thế hệ 3 có tác dụng diệt khuẩn do ức chế các enzym tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Thuốc bền vững với hầu hết các beta-lactamase của vi khuẩn, trừ enzym của *Bacteroides*. Ceftazidim có tác dụng diệt khuẩn và có hoạt phổ rộng tương tự cefotaxim nhưng tăng nhạy cảm với *Pseudomonas* spp. và giảm tác dụng với *Staphylococci*, *Streptococci*. Khác với cefotaxim, thuốc không có chất chuyển hóa có hoạt tính. Ceftazidim có tính bền vững cao đối với sự thủy phân do đa số beta-lactamase. Ceftazidim có tác dụng *in vitro* chống lại nhiều vi khuẩn Gram âm. Thuốc nhạy cảm với nhiều vi khuẩn Gram âm đã kháng aminoglycosid và các vi khuẩn Gram dương đã kháng ampicilin cũng các cephalosporin khác.

Phổ kháng khuẩn:

Vi khuẩn Gram âm ura khí bao gồm *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia pseudomallei* (*Pseudomonas pseudomallei*) và

Enterobacteriaceae gồm có *Citrobacter* và *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* indol dương và âm, *Providencia rettgeri*, *Salmonella*, *Serratia* và *Shigella* spp. và *Yersinia enterocolitica*. Các vi khuẩn Gram âm khác nhạy cảm bao gồm *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*) và *Neisseria* spp. (*N. meningitidis* và đa số các chủng *N. gonorrhoeae* sản xuất hay không sản xuất penicilinase).

Vi khuẩn Gram dương ura khí: Ceftazidim thường có tác dụng *in vitro* đối với các cầu khuẩn Gram dương ura khí sau: Các chủng sản xuất hay không sản xuất penicilinase của *Staph.aureus* và *S. epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes* (*Streptococci* nhóm A tan máu beta), *S. agalactiae* (*Streptococci* nhóm B) và *S. viridans*. Tuy vậy, trên cơ sở trọng lượng, ceftazidim tác dụng hơi yếu hơn so với các cephalosporin thế hệ 3 khác hiện có đối với các vi khuẩn Gram dương này.

Tụ cầu kháng methicillin cũng kháng ceftazidim. *Listeria monocytogenes* và *Enterococci* bao gồm *E. faecalis* (trước đây là *S. faecalis*) thường cũng kháng thuốc này.

Vi khuẩn ky khí: *In vitro*, ceftazidim có tác dụng đối với một số vi khuẩn Gram dương ky khí, gồm có một vài chủng *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Peptococcus*, *Pepto-streptococcus* và *Propionibacterium*. Tuy vậy, *C. difficile* kháng thuốc.

In vitro, ceftazidim ít có tác dụng đối với vi khuẩn ky khí Gram âm: *Bacteroides* (bao gồm *B. fragilis*) thường kháng thuốc.

Kháng thuốc:

Cũng như cefotaxim, kháng thuốc có thể xuất hiện trong quá trình điều trị do tăng sản xuất beta-lactamase qua trung gian nhiễm sắc thể (đặc biệt đối với *Pseudomonas* spp. và *Enterobacteriaceae* (bao gồm *Citrobacter*, *Enterobacter* spp., và *Proteus vulgaris*). Kháng thuốc cũng có thể xảy ra với *Klebsiella* spp. và *E.coli* do sự tạo thành các beta-lactamase phổ rộng qua trung gian plasmid. Ceftazidim bền vững hơn cefotaxim chống lại sự thủy phân của enzym beta-lactamase, nhưng có thể kém bền vững hơn cefoxitin.

Dược động học

Ceftazidim không được hấp thu qua đường tiêu hóa; thường dùng dạng tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết thanh của ceftazidim ở người lớn khỏe mạnh đạt được như Bảng 1.

Bảng 1. Nồng độ đỉnh trung bình của thuốc trong huyết thanh ở người lớn khỏe mạnh

Lượng thuốc	Tiêm bắp (sau 1 giờ)	Tiêm tĩnh mạch (sau 5 phút)	Tiêm truyền tĩnh mạch không liên tục (sau 20 - 30 phút)
500 mg	Khoảng 17 microgam/ml.	Khoảng 45 microgam/ml.	Khoảng 40 microgam/ml.
1 g	Khoảng 39 microgam/ml.	Khoảng 90 microgam/ml.	Khoảng 70 microgam/ml.
2 g	Không có thông báo	Khoảng 170 microgam/ml.	Khoảng 170 microgam/ml.

Nửa đời của ceftazidim trong huyết tương ở người bệnh có chức năng thận bình thường là khoảng 2 giờ nhưng kéo dài hơn ở người bệnh suy thận hoặc trẻ sơ sinh. Độ thanh thải có thể tăng lên ở người bệnh xơ nang. Thuốc gắn với protein huyết tương từ 5 - 24%, không phụ thuộc vào nồng độ thuốc.

Ceftazidim phân bố rộng khắp vào các mô sâu và dịch cơ thể, kể cả dịch màng bụng; thuốc đạt nồng độ điều trị trong dịch não tuy khi màng não bị viêm. Ceftazidim đi qua nhau thai và được phân bố vào sữa mẹ.

Ceftazidim không bị chuyển hóa. Bài tiết chính qua lọc cầu thận. Khoảng 80 - 90% liều dùng bài tiết không biến đổi qua nước tiểu trong vòng 24 giờ. Sau khi tiêm tĩnh mạch 1 liều duy nhất 500 mg hoặc 1 g, khoảng 50% liều xuất hiện trong nước tiểu sau 2 giờ đầu, 2 - 4 giờ sau khi tiêm bài tiết thêm 20% liều và 4 - 8 giờ sau lại thêm 12% liều bài tiết vào nước tiểu. Hệ số thanh thải ceftazidim trung bình của thận là 100 ml/phút. Bài tiết qua mật dưới 1%.

Có thể loại bỏ ceftazidim bằng thẩm tách máu hoặc bằng thẩm tách màng bụng.

Chỉ định

Chỉ dùng ceftazidim trong những nhiễm khuẩn rất nặng, đã điều trị bằng kháng sinh thông thường không đỡ để hạn chế hiện tượng kháng thuốc. Nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn nhạy cảm như:

Nhiễm khuẩn huyết.

Viêm màng não.

Nhiễm khuẩn đường tiêu niệu có biến chứng.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới, nhiễm khuẩn trong bệnh nhày nhót.

Nhiễm khuẩn xương và khớp.

Nhiễm khuẩn phụ khoa.

Nhiễm khuẩn trong ổ bụng.

Nhiễm khuẩn da và mô mềm, bao gồm nhiễm khuẩn bong và vết thương.

Nhiễm khuẩn ở người bị sốt kèm giảm bạch cầu trung tính.

Ceftazidim có thể bắt đầu dùng ngay trong khi chờ đợi kết quả, nhưng phải ngừng ngay nếu vi khuẩn kháng thuốc. Nếu chưa biết vi khuẩn gây bệnh, nên điều trị phối hợp với một kháng sinh khác trong khi chờ đợi kết quả xét nghiệm. Trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng đe dọa tính mạng hoặc người bệnh bị suy giảm miễn dịch, có thể phối hợp ceftazidim với một số kháng sinh khác như nhóm aminoglycosid, vancomycin hoặc clindamycin.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với ceftazidim hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc hoặc với cephalosporin khác, đặc biệt đối với người có tiền sử sốc phản vệ với các penicilin.

Thận trọng

Trước khi bắt đầu điều trị bằng ceftazidim, phải điều tra kỹ về tiền sử dị ứng của người bệnh với cephalosporin, penicilin hoặc thuốc khác. Có phản ứng chéo giữa penicilin với cephalosporin. Sử dụng thận trọng cho người bệnh có phản ứng mẫn cảm với penicilin.

Nồng độ ceftazidim tăng cao và kéo dài trong huyết thanh có thể xảy ra ở người bệnh dùng liều thường dùng khi tiêu tiện ít nhất thời hay kéo dài do suy thận. Nồng độ ceftazidim huyết thanh tăng có thể gây các tác dụng phụ nặng về thần kinh như co giật, hôn mê, loạn giữ tư thế, giật cơ... Do đó cần phải điều chỉnh liều theo mức độ suy thận.

Dùng ceftazidim có thể dẫn đến tăng sinh các vi sinh vật không nhạy cảm, đặc biệt là *Candida*, *Staphylococcus aureus*, *enterococci*, *Enterobacter* hoặc *Pseudomonas*. Sử dụng kéo dài có thể gây bội nhiễm nấm hoặc vi khuẩn bao gồm *C. difficile*, kèm ia chảy và viêm ruột kết màng giả. Cần theo dõi người bệnh dùng ceftazidim; nếu có bội nhiễm hoặc nhiễm quá mức phải có điều trị thích hợp.

Thận trọng khi kê đơn ceftazidim cho những người có tiền sử bệnh đường tiêu hóa, viêm ruột kết, đặc biệt bệnh lỵ.

Một số chủng *Enterobacter* lúc đầu nhạy cảm với ceftazidim có thể kháng thuốc dần trong quá trình điều trị với ceftazidim và các cephalosporin khác.

Đã có thông báo cephalosporin gây ra giảm thrombin huyết. Người bệnh bị suy thận hoặc suy gan, suy dinh dưỡng hoặc điều trị kéo

dài các kháng sinh đặc biệt có nguy cơ bị giảm thrombin huyết do cephalosporin. Do đó, cần giám sát thời gian prothrombin và cho vitamin K khi có nguy cơ bị giảm thrombin huyết.

Cần thận trọng khi dùng ceftazidim cho người cao tuổi, vì thuốc đào thải chủ yếu qua thận và người cao tuổi thường có chức năng thận giảm. Cần phải chọn lọc cần thận liều đầu tiên và nên giám sát chức năng thận.

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu trên động vật thí nghiệm không nhận thấy có tác dụng độc cho thai. Tuy nhiên, do chưa có những nghiên cứu thỏa đáng và được kiểm tra chặt chẽ trên người mang thai nên chỉ dùng thuốc cho người mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc bài tiết một lượng nhỏ qua sữa mẹ nên cần phải thận trọng khi dùng cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nói chung ceftazidim là thuốc được dung nạp tốt, ít nhất có khoảng 5% người bệnh điều trị có tác dụng không mong muốn. Thường gặp nhất là phản ứng tại chỗ sau khi tiêm tĩnh mạch, dị ứng và phản ứng đường tiêu hóa.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tại chỗ: Kích ứng tại chỗ, viêm tắc tĩnh mạch.

Da: Ngứa, ban đỏ sần, ngoại ban.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Đau đầu, chóng mặt, sốt, phù Quincke, phản ứng phản vệ.

Máu: Tăng bạch cầu ura eosin, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, tăng lympho bào, phản ứng Coombs dương tính.

Thần kinh: Loạn cảm, loạn vị giác; ở người bệnh suy thận điều trị không đúng liều có thể co giật, bệnh não, run, kích thích thần kinh - cơ.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng, ia chảy.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Mất bạch cầu hạt, thiếu máu tan huyết.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng màng giả.

Da: Ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson. Hoại tử da nghiêm trọng.

Gan: Tăng transaminase, tăng phosphatase kiềm.

Tiết niệu sinh dục: Giảm tốc độ lọc tiểu cầu thận, tăng urê và creatinin huyết tương.

Có nguy cơ bội nhiễm *Enterococci* và *Candida*.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Ceftazidim để pha tiêm là dạng bột khô, trong công thức bào chế có chứa ceftazidim (dưới dạng pentahydrat) với natri carbonat để tạo thành natri ceftazidim dễ hòa tan hoặc có chứa ceftazidim pentahydrat và arginin để khắc phục hiện tượng sủi bọt.

Ceftazidim dùng tiêm bắp sâu, tiêm tĩnh mạch chậm trong 3 - 5 phút hoặc tiêm truyền tĩnh mạch trong 30 phút. Không được trộn lẫn với aminoglycosid trong cùng lọ/ống. Nồng độ cuối cùng dùng đường tĩnh mạch không nên vượt quá 100 mg/ml. Phải đầy hết bột khí carbon dioxyd trước khi tiêm.

Pha dung dịch tiêm và tiêm truyền:

Dung dịch tiêm bắp: Pha thuốc trong nước cát tiêm, hoặc dung dịch tiêm lidocain hydrochlorid 0,5% hay 1%, có nồng độ khoảng 280 mg/ml.

Dung dịch tiêm tĩnh mạch: Pha thuốc trong nước cát tiêm, dung dịch natri clorid 0,9%, hoặc dextrose 5%, có nồng độ khoảng 100 mg/ml.

Dung dịch tiêm truyền: Pha thuốc trong các dung dịch như trong

tiêm tĩnh mạch nhung nồng độ khoảng 10 - 20 mg/ml (1 - 2 g thuốc trong 100 ml dung dịch).

Liều lượng:

Người lớn:

Liều thường dùng đối với hầu hết các bệnh do nhiễm khuẩn là 1 g, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp, cách nhau 8 - 12 giờ một lần. Tuy nhiên, đường tiêm và liều dùng được xác định bởi vi khuẩn gây bệnh, mức độ trầm trọng của bệnh, tình trạng và chức năng thận của người bệnh. Liều cao nhất được khuyến cáo là 6 g/ngày. Đối với các nhiễm khuẩn nặng (viêm màng não do vi khuẩn Gram âm và các bệnh bị suy giảm miễn dịch): 2 g cách 8 giờ một lần hoặc 3 g cách 12 giờ một lần, dùng liên tục trong 3 tuần. Sốt kèm giảm bạch cầu đa nhân trung tính: 100 mg/kg/ngày chia làm 3 lần, tiêm tĩnh mạch hoặc 2 g tiêm tĩnh mạch cách nhau 8 giờ/lần. Dùng đơn độc hoặc phối hợp với một aminoglycosid (amikacin, gentamicin, tobramycin).

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu hoặc các nhiễm khuẩn nhẹ hơn: 250 - 500 mg, cách 8 - 12 giờ một lần (có thể dùng tối 1g cách 8 - 12 giờ một lần).

Dự phòng phẫu thuật, phẫu thuật tuyến tiền liệt: 1 g lúc gây mê và được nhắc lại nếu cần khi rút bỏ ống thông (catheter).

Người bệnh trên 70 tuổi:

Liều 24 giờ cần giảm xuống còn 1/2 liều của người bình thường, tối đa 3 g/ngày và mỗi lần dùng thuốc cách nhau ít nhất 12 giờ.

Trẻ em:

Trẻ em 12 tuổi hoặc lớn hơn có thể dùng liều tương tự như liều người lớn.

Trẻ sơ sinh từ 1 đến 4 tuần tuổi: Tiêm tĩnh mạch 30 mg/kg, cách 12 giờ một lần (ở trẻ sơ sinh, nửa đời của ceftazidim có thể gấp 3 - 4 lần so với người lớn).

Trẻ em từ 1 tháng tuổi đến 12 tuổi: Liều thường dùng tiêm tĩnh mạch là 25 - 50 mg/kg cách 8 giờ một lần, phụ thuộc vào loại và mức độ nhiễm khuẩn. Liều tối đa là 6 g/ngày và liều cao hơn ví dụ như 50 mg/kg cách 8 giờ một lần nên dùng cho trẻ bị u nang xơ hóa kèm phối nhiễm *Pseudomonas*, viêm màng não do vi khuẩn Gram âm và các bệnh bị suy giảm miễn dịch.

Trong trường hợp viêm màng não ở trẻ từ sơ sinh đến 7 ngày tuổi: Liều khuyến cáo là 100 - 150 mg/kg/ngày chia làm 2 - 3 lần đều nhau. Trẻ sơ sinh trên 7 ngày tuổi và trẻ em: 150 mg/kg/ngày chia làm 3 lần. Do tỷ lệ tái phát cao, liệu pháp điều trị nhiễm khuẩn cho người bệnh viêm màng não do vi khuẩn Gram âm cần điều trị ít nhất 3 tuần.

Sốt kèm giảm bạch cầu đa nhân trung tính: Trẻ em từ 2 tuổi trở lên: 50 mg/kg (tối đa 2 g), cách nhau 8 giờ/lần.

Tiêm tĩnh mạch được khuyến cáo đối với trẻ em.

Người bệnh suy giảm chức năng thận (có liên quan đến tuổi): Dựa vào độ thanh thải creatinin, khi độ thanh thải creatinin dưới 50 ml/phút, nên giảm liều do sự thay đổi thuốc chậm hơn.

Với người bệnh suy thận, có thể cho liều đầu tiên thường là 1 g sau đó thay đổi liều (liều duy trì) tùy thuộc vào độ thanh thải creatinin được khuyến cáo như Bảng 2.

Bảng 2. Bảng điều chỉnh liều dùng ở người suy thận

Độ thanh thải (ml/phút)	Creatinin huyết tương (micromol/lít)	Liều duy trì
50 - 31	150 - 200	1 g cách 12 giờ 1 lần
30 - 16	200 - 350	1 g cách 24 giờ 1 lần
15 - 6	350 - 500	0,5 g cách 24 giờ 1 lần
< 5	> 500	0,5 g cách 48 giờ 1 lần

Trẻ em với chức năng thận bị suy giảm, liều dùng nên giảm dựa trên mức độ suy yếu của thận.

Không cần thiết giảm liều trong suy giảm chức năng gan, trừ khi chức năng thận cũng bị suy giảm.

Liều gợi ý ở trên có thể tăng 50%, nếu lâm sàng yêu cầu như ở bệnh nhạy nhót.

Người bệnh đang thải tách máu, có thể cho thêm 1 g vào cuối mỗi lần thải tách.

Người bệnh đang lọc máu động tĩnh mạch liên tục, dùng liều 1 g/ngày, dùng 1 lần hoặc chia nhiều lần.

Người bệnh đang thải tách màng bụng, dùng liều bắt đầu 1 g, sau đó liều 500 mg cách nhau 24 giờ.

Chú ý: Liều pháp điều trị bằng ceftazidim phụ thuộc vào loại và mức độ nhiễm khuẩn nên được xác định bằng đáp ứng của người bệnh trên lâm sàng và xét nghiệm vi sinh. Nên dùng ceftazidim ít nhất 2 ngày sau khi hết các triệu chứng nhiễm khuẩn nhưng cần kéo dài hơn khi nhiễm khuẩn có biến chứng. Các nhiễm khuẩn nhẹ không nên dùng kéo dài.

Tương tác thuốc

Khi dùng đồng thời với aminoglycosid hoặc thuốc lợi tiểu mạnh như furosemid, có thể làm tăng nguy cơ gây độc cho thận. Cần giám sát chức năng thận, đặc biệt khi dùng liều cao aminoglycosid hoặc điều trị kéo dài.

Hoạt lực của ceftazidim có thể được tăng lên khi dùng đồng thời với các tác nhân gây acid uric niệu.

Nghiên cứu *in vitro* đã cho thấy dùng kết hợp ceftazidim với ciprofloxacin làm tăng tác dụng hiệp đồng chống lại *Burkholderia cepacia*.

Kết hợp ceftazidim và metronidazol *in vitro* có thể hiệp đồng tác dụng một phần chống *Clostridium* nhưng tác dụng trên *Bacteroides fragilis* còn tranh cãi.

Kết hợp ceftazidim và acid clavulanic *in vitro* có thể hiệp đồng tác dụng chống lại một vài chủng *Bacteroides fragilis* đã kháng ceftazidim khi dùng đơn lẻ.

Cloramphenicol đối kháng *in vitro* với các kháng sinh beta-lactam, trong số đó có ceftazidim, nên tránh phối hợp khi cần tác dụng diệt khuẩn.

Ceftazidim có thể làm giảm hoạt lực vắc xin thương hàn.

Mặc dù kết quả lâm sàng chưa rõ ràng nhưng sử dụng đồng thời ceftazidim và ampicilin *in vitro* dẫn đến đôi kháng tác dụng trên *streptococci* nhóm B và *Listeria monocytogenes*.

Độ ổn định và bảo quản

Dung dịch ceftazidim, nồng độ lớn hơn 100 mg/ml pha trong nước cất tiêm, dung dịch tiêm lidocain hydrochlorid 0,5% hoặc 1%, dung dịch tiêm natri clorid 0,9%, dung dịch tiêm dextrose 5%, duy trì được hoạt lực trong 18 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc 7 ngày khi ở 2 - 8 °C.

Dung dịch ceftazidim nồng độ 100 mg/ml hoặc thấp hơn pha trong nước cất tiêm, dung dịch tiêm natri clorid 0,9%, dung dịch tiêm dextrose 5%, duy trì được hoạt lực trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc 7 ngày khi để tủ lạnh (2 - 8 °C).

Ceftazidim kém bền vững trong dung dịch natri bicarbonat.

Bảo quản lọ bột thuốc trong bao bì kín ở nhiệt độ dưới 25 °C và tránh ánh sáng.

Bảo quản dịch truyền đã đóng băng ở nhiệt độ thấp hơn - 20 °C.

Tương kỵ

Với dung dịch natri bicarbonat: Làm giảm tác dụng thuốc. Không pha ceftazidim vào dung dịch có pH trên 7,5 (không được pha thuốc vào dung dịch natri bicarbonat).

Phối hợp với vancomycin phải tiêm riêng vì gây kết tủa.

Không pha lẩn ceftazidim với các aminoglycosid (gentamicin, streptomycin) hoặc metronidazol. Phải tráng rửa cẩn thận các ống thông và bơm tiêm bằng nước muối (dung dịch natri clorid 0,9%) giữa các lần dùng hai loại thuốc này để tránh gây kết tủa.

Quá liều và xử trí

Đã gặp ở một số người bệnh suy thận. Phản ứng bao gồm co giật, bệnh lý não, run rẩy, dễ bị kích thích thần kinh cơ. Cần phải theo dõi cẩn thận trường hợp người bệnh bị quá liều cấp và có điều trị hỗ trợ. Khi suy thận, có thể cho thẩm tách máu hoặc màng bụng để loại trừ thuốc nhanh.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Akedim; Alfacef; Alfacef-Ar; Alpataxime; Amzedil-1000; Antizidin; Azidime; Beejetazim; Besitabine; Betazidim; Bicefzidim; Bidilocef; Bioszime Inj; Bitazid; Brzidime Inj; Cadratec Inj; Camtax; Cefatasun; Cefaziporin; Cefdim; Cefodimex; Ceftaject; Ceftamedil inj; Ceftazimark; Ceftazisam; Ceftazivit; Ceftidin; Cefram; Cefum; Cefzid; Cefziota Inj.; Cefzis-Max; Cejoho Inj.; Cekadym; Ceotizime; Ceplo; Cezimeinj; Clestazim; Codzidime; Cyladim; Dalitazi; Deltazime; Dimacefa; Ditazidim; Encetam-1000; Erovian; Etexcef; Eurig; Eurozidim Injection CombiPack; Evozid; Fazitef; Flawject Inj.; Fonazidime; Fortam Inj; Fortum; Geosefta; Gomtazime; Goodzadim; Harzime; Hudizim Inj.; Huonstide; Hwazim Inj; Imezidim; Inbionetcefozim; Indcefta; Inno-Zidime; Interzincie; Kbdime; Keftazim; Kidofadine; Klocedim; Koceim Inj.; Koftazide; Korudim Inj.; K-Zidime; Lefidim; Libradim; Lydozim; Medozidim; Nefitaz; Neounixan Inj.; Newfazidim Inj.; Newzim; Niceftam; Novicefta 1000; Padiozin; Panzecep; Parzidim; Pentazidin 1000; Perikacin; Pheridin; Philzidim; Prascal; Prizidime; Ravelo; Rigozidim; Samzin; Santazid; Sefonramid; Seozital; Seracop; Seuraf; Siamazid; Sitacef; Supercap; Tadime; Tafodim; Tarvicide; Tatumcef Powder for Injection "CCPC"; Taviha; Tazicef; Tazimin; Tofdim Inj.; Tottizim; Trikazim; Trizidim; TV-Zidim; Ucphin; Ultazidim; Uniceffa; Unitidime Inj; Vasfar; Vasox; Vaxcel Ceftazidime; Virtum; Vitazidim; Wontazidim Inj; Wontazime; Yutazim Inj; Yuzidim Inj.; Zefeta Inj; Zentozidime CPC1; Zidimcef; Zytaz-1000.

CEFTRIAXON

Tên chung quốc tế: Ceftriaxone.

Mã ATC: J01DD04.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 3.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột vô khuẩn để pha tiêm ceftriaxon là dạng muối ceftriaxon natri. Liều lượng và hàm lượng biểu thị theo ceftriaxon base khan: 1,19 g ceftriaxon natri tương ứng với 1 g ceftriaxon base khan.

Dạng thuốc tiêm:

Lọ 250 mg, 500 mg, 1 g, 2 g, 10 g dạng bột để tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, có ống dung môi kèm theo. Dung môi để tiêm bắp là dung dịch tiêm lidocain hydrochlorid 1%. Dung môi tiêm tĩnh mạch là nước vô khuẩn để tiêm.

Dạng tiêm truyền tĩnh mạch:

Lọ 1 g và 2 g dạng bột để tiêm truyền. Pha trong dung dịch tiêm natri clorid 0,9%, dung dịch tiêm glucose 5% hoặc dung dịch tiêm glucose 10%.

Dạng tiêm truyền tĩnh mạch (đã đóng băng):

Dịch truyền tĩnh mạch (đã đóng băng) hàm lượng 20 mg trong 1 ml dung dịch dextrose 3,8% (loại 1 g) và 40 mg trong 1 ml dung dịch dextrose 2,4% (loại 2 g).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ceftriaxon là một cephalosporin thế hệ 3 có hoạt phổ rộng, được sử dụng dưới dạng tiêm (ceftriaxon natri). Thuốc có tác dụng diệt khuẩn do khả năng ức chế sự tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Thuốc gắn vào một hoặc nhiều protein gắn penicilin (PBP) là các protein tham gia vào thành phần cấu tạo màng tế bào vi khuẩn, do đó ức chế bước cuối cùng của quá trình sinh tổng hợp thành tế bào. Giống như các cephalosporin thế hệ 3 (cefotaxim, ceftazidim...), nói chung ceftriaxon có hoạt tính *in vitro* trên các chủng *staphylococci* kém hơn các cephalosporin thế hệ 1 nhưng có phổ tác dụng trên vi khuẩn Gram âm rộng hơn so với các cephalosporin thế hệ 1 và 2.

Phản ứng phụ:

Ceftriaxon bền vững với đa số các beta lactamase (penicillinase và cephalosporinase) của các vi khuẩn Gram âm và Gram dương. Ceftriaxon thường có tác dụng *in vitro* và trên lâm sàng đối với các vi khuẩn dưới đây:

Vi khuẩn Gram dương: Ceftriaxon có tác dụng *in vitro* đối với đa số các cầu khuẩn Gram dương bao gồm *Staphylococcus aureus* và *S. epidermidis* sinh và không sinh penicillinase; *Strept. pneumoniae*, *S. pyogenes* (*Streptococcus* tan máu beta nhóm A); *Strept. agalactiae* (*Streptococcus* nhóm B) và *S. viridans*.

Staphylococcus kháng methicilin thường kháng ceftriaxon. *Streptococcus* nhóm D và *Enterococcus* bao gồm *E. faecalis* (trước đây là *S. faecalis*) thường kháng ceftriaxon.

Các chủng *S. pneumoniae* có MIC (nồng độ ức chế tối thiểu) 2 microgam/ml hoặc lớn hơn thường được coi là kháng ceftriaxon; các chủng có MIC 0,5 - 1 microgam/ml phân lập ở người bị viêm màng não cũng coi là kháng ceftriaxon.

Đa số các chủng *Listeria monocytogenes* kháng ceftriaxon.

Vi khuẩn Gram âm: Ceftriaxon có tác dụng *in vitro* đối với *Neisseria meningitidis* và đa số chủng *N. gonorrhoeae* sinh hoặc không sinh penicillinase và các chủng kháng qua trung gian thể nhiễm sắc (thí dụ kháng penicilin) hoặc kháng tetracycline qua trung gian plasmid. Ceftriaxon có tác dụng *in vitro* đối với các chủng *H. influenzae*, *H. parainfluenzae* và *H. ducreyi* sinh hoặc không sinh beta lactamase.

Ceftriaxon thường có tác dụng *in vitro* đối với các *Enterobacteriaceae* sau: *Citrobacter diversus*, *C. freundii*, *Enterobacter cloacae*, *E. aerogenes*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii* (trước đây là *Proteus morganii*), *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Providencia rettgeri* (trước đây là *Proteus rettgeri*), *P. stuartii*, *Serratia marcescens*, *Salmonella*, *Shigella* và *Yersinia enterocolitica*.

Tuy ceftriaxon có tác dụng *in vitro* đối với một vài chủng *Pseudomonas aeruginosa*, đa số các chủng kháng ceftriaxon. Ceftriaxon thường tác dụng kém hơn *in vitro* đối với *Ps. aeruginosa* hay cảm, so với ceftazidim hoặc các penicilin phổ mở rộng (thí dụ piperacilin).

Vi khuẩn ký sinh: Ceftriaxon có tác dụng *in vitro* đối với một số vi khuẩn ký sinh, bao gồm:

Actinomyces, *Fusobacterium*, *Lactobacillus*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium* và *Veillonella*, một số chủng *Clostridium* bao gồm *C. perfringens*; nhưng *C. difficile* thường kháng ceftriaxon.

Xoắn khuẩn: Ceftriaxon ức chế *in vitro* *Borrelia burgdorferi*, nguyên nhân gây bệnh Lyme, *Leptospira* và một vài tác dụng đối với *Treponema pallidum*.

Chlamydia: Ceftriaxon thường được coi là không tác dụng đối với *C. trachomatis*.

Kháng thuốc

Ceftriaxon thường bền vững không bị thủy phân do các beta-lactamase tuýp II, III và V; một số typ PSE; đa số beta-lactamase sinh ra do *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae* và *Staphylococcus*. Ceftriaxon có thể bị bắt hoạt do các beta-lactamase typ IV, một số beta-lactamase sinh ra do *Bacteroides*, *Citrobacter*, *Morganella*, *Proteus* và *Pseudomonas*. Ceftriaxon bền vững với beta-lactamase tương tự cefotaxim nhưng kém hơn cefoxitin.

Trong quá trình điều trị, một số chủng gồm có *Enterobacter* và *P. aeruginosa* đã kháng ceftriaxon do các chủng này có các beta-lactamase có khả năng cảm ứng được (inducible beta-lactamase). Các beta-lactamase có khả năng cảm ứng được thường là các cephalosporinase tuýp I qua trung gian thể nhiễm sắc.

Các beta-lactamase có khả năng cảm ứng được kháng các kháng sinh beta-lactam bằng cách gắn vào thuốc, như vậy ngăn thuốc không gắn vào PBP (protein gắn penicilin). Đa số kháng sinh beta-lactam bao gồm cephalosporin thế hệ 2 và 3, các penicilin phổ mở rộng bị bắt hoạt do các beta-lactamase cảm ứng được.

Một số chủng *S. pneumoniae* kháng ceftriaxon được phát hiện ngày càng tăng. Các chủng này thường kháng penicilin G cao hoặc ngay tức khắc, cũng như giảm nhẹ cảm với cephalosporin thế hệ 3. *S. pneumoniae* kháng ceftriaxon liên quan đến các biến đổi về enzym đích, PBP của vi khuẩn.

Staphylococcus kháng methicilin cũng kháng với các cephalosporin bao gồm cả ceftriaxon. Đa số các chủng *Clostridium difficile* đều kháng với ceftriaxon.

Dược động học

Ceftriaxon không được hấp thu qua đường tiêu hóa, do vậy phải tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp. Sinh khả dụng sau khi tiêm bắp là 100%. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương đạt được do tiêm bắp liều 0,5 g và 1,0 g ceftriaxon là khoảng 40 mg/lít và 80 mg/lít sau 2 giờ. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh của thuốc đạt được khi tiêm truyền tĩnh mạch trong 30 phút, liều 1 g ceftriaxon ở vào khoảng 123 - 150 mg/lít và liều 2 g ở khoảng 223 - 276 mg/lít. Nồng độ huyết thanh ở các thời điểm 1, 2, 6, 12 và 24 giờ sau khi bắt đầu tiêm truyền 1 g ceftriaxon trung bình khoảng 110 mg/lít, 70 mg/lít, 40 mg/lít, 24 mg/lít và 7 mg/lít (lần lượt).

Ceftriaxon phân bố rộng khắp các mô và dịch cơ thể. Thuốc đi qua nhau thai và phân bố vào dịch ối. Thuốc đi qua cả màng não viêm và không viêm, nói chung đạt được nồng độ điều trị trong dịch não tủy. Khoảng 85 - 90% ceftriaxon gắn với protein huyết tương. Thuốc gắn chủ yếu với albumin. Ở trẻ sơ sinh và trẻ em, ceftriaxon gắn với protein thấp hơn so với người lớn do nồng độ albumin huyết tương giảm ở nhóm tuổi này và sự gắn protein cũng giảm ở người suy gan, suy thận. Thể tích phân bố của ceftriaxon là 3 - 13 lít và độ thanh thải huyết thanh là 10 - 22 ml/phút, trong khi thanh thải thận bình thường là 5 - 12 ml/phút. Nửa đời trong huyết tương của thuốc thay đổi giữa 6 và 9 giờ; có thể kéo dài hơn ở trẻ sơ sinh, không thay đổi đáng kể ở người suy thận mức độ trung bình, nhưng có thể kéo dài ở người bệnh suy thận trầm trọng, đặc biệt là khi có kèm theo suy gan. Nửa đời thay trừ là 5,4 - 10,9 giờ ở người có chức năng gan thận bình thường.

Thuốc bài tiết ra sữa với nồng độ thấp. Tốc độ đào thải có thể giảm ở người bệnh thẩm phân. Khoảng 40 - 65% liều thuốc tiêm vào được bài tiết dưới dạng không đổi qua thận, phần còn lại qua màng rò cuối cùng đến phân dưới dạng không biến đổi hoặc bị chuyển hóa bởi hệ vi sinh đường ruột thành những hợp chất không còn hoạt tính kháng sinh.

Trong trường hợp suy giảm chức năng gan, sự bài tiết qua thận tăng và ngược lại nếu chức năng thận bị giảm thì bài tiết qua màng tăng lên.

Ceftriaxon không loại bỏ được bằng thẩm phân máu hoặc màng bụng.

Chỉ định

Chỉ nên dùng ceftriaxon theo đúng chỉ định điều trị các bệnh nhiễm khuẩn nặng. Cần hạn chế sử dụng các cephalosporin thế hệ 3. Các nhiễm khuẩn nặng do các vi khuẩn nhạy cảm với ceftriaxon kể cả bệnh hạ cam, viêm màng trong tim, viêm dạ dày - ruột, viêm màng não (bao gồm cả dự phòng viêm màng não do não mô cầu nhưng không dùng cho bệnh gây bởi *Listeria monocytogenes*), bệnh Lyme, nhiễm khuẩn đường tiết niệu (gồm cả viêm bể thận), viêm phổi, lậu, thương hàn, giang mai, nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn xương và khớp, nhiễm khuẩn da.

Dự phòng nhiễm khuẩn trong các phẫu thuật, nội soi can thiệp (như phẫu thuật âm đạo hoặc ổ bụng).

Điều trị theo kinh nghiệm sốt kèm giảm bạch cầu trung tính.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với cephalosporin, tiền sử có phản ứng phản vệ với penicilin.

Với dạng thuốc tiêm bắp: Mẫn cảm với lidocain; không dùng cho trẻ dưới 30 tháng tuổi. Có dung dịch kèm khuẩn chứa benzyl alcohol không được dùng cho trẻ sơ sinh. Liều cao (khoảng 100-400 mg/kg/ngày) benzyl alcohol có thể gây độc ở trẻ sơ sinh.

Trẻ sơ sinh bị tăng bilirubin - huyết, đặc biệt ở trẻ đẻ non vì ceftriaxon giải phóng bilirubin từ albumin huyết thanh.

Dùng đồng thời với chế phẩm chứa calci ở trẻ em: Do nguy cơ kết tủa ceftriaxon - calci tại thận và phổi ở trẻ sơ sinh và có thể cả ở trẻ lớn. Đặc biệt chú ý ở trẻ sơ sinh từ 1 đến 28 ngày tuổi, đang hoặc sẽ phải dùng dung dịch chứa calci đường tĩnh mạch, kể cả khi truyền tĩnh mạch liên tục dịch dinh dưỡng có chứa calci.

Thận trọng

Trước khi bắt đầu điều trị bằng ceftriaxon, phải điều tra kỹ về tiền sử dị ứng của người bệnh với cephalosporin, penicilin hoặc thuốc khác.

Có nguy cơ dị ứng chéo ở những người bệnh dị ứng với penicilin. Trong những trường hợp suy thận, phải thận trọng xem xét liều dùng.

Với người bệnh bị suy giảm đáng kể cả chức năng thận và gan, liều ceftriaxon không nên vượt quá 2 g/ngày nếu không theo dõi được chặt chẽ nồng độ thuốc trong huyết tương.

Ceftriaxon có thể phức hợp với calci gây tǔa nên tránh tiêm truyền dung dịch chứa calci trong 48 giờ sau khi tiêm ceftriaxon ở tất cả các người bệnh.

Thận trọng khi điều trị kéo dài quá 14 ngày; khi mất nước do nguy cơ ceftriaxon kết tủa trong túi mật.

Phải tìm nguyên nhân thiểu máu trong khi điều trị bằng cephalosporin (kể cả ceftriaxon) vì các cephalosporin có tiềm năng gây thiểu máu huyết tán nặng gây tử vong qua trung gian cơ chế miễn dịch. Nếu nguyên nhân do thuốc, phải ngừng ngay.

Thời kỳ mang thai

Kinh nghiệm lâm sàng trong điều trị cho người mang thai còn hạn chế. Số liệu nghiên cứu trên súc vật chưa thấy độc với bào thai. Tuy vậy, chỉ nên dùng thuốc cho người mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc bài tiết qua sữa ở nồng độ thấp, cần thận trọng khi dùng thuốc cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nói chung, ceftriaxon được dung nạp tốt. Khoảng 8 % số người bệnh được điều trị có tác dụng phụ, tần suất phụ thuộc vào liều và thời gian điều trị.

Thường gặp, ADR >1/100

Tiêu hóa: ỉa chảy.

Da: Phản ứng da, ngứa, nổi ban.

Ít gặp, 1/100 > ADR >1/1 000

Toàn thân: Sốt, viêm tĩnh mạch, phù.

Máu: Tăng bạch cầu ura eosin, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu.

Da: Nổi mày đay.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Đau đầu, chóng mặt, phản vệ.

Máu: Thiếu máu, mất bạch cầu hạt, rối loạn đông máu.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng có màng giả.

Da: Ban đỏ đa dạng.

Tiết niệu - sinh dục: Tiêu ra máu, tăng creatinin huyết thanh.

Tăng nhất thời các enzym gan trong khi điều trị bằng ceftriaxon.

Điều trị với các thuốc kháng sinh thường ảnh hưởng đến hệ vi khuẩn đường ruột và gây tăng phát triển các nấm, men hoặc những vi khuẩn khác.

Trường hợp viêm đại tràng có liên quan đến kháng sinh thường do *Clostridium difficile* và cần được xem xét trong trường hợp ỉa chảy. Siêu âm túi mật ở người bệnh điều trị bằng ceftriaxon, có thể có hình mờ do muối ceftriaxon-calcium tạo tua. Khi ngừng điều trị ceftriaxon, tua này lại hết.

Phản ứng khác: Khi dùng liều cao kéo dài có thể thấy trên siêu âm hình ảnh bùn hoặc giả sỏi mật do đọng muối calcium của ceftriaxon. Hình ảnh này sẽ mất đi khi ngừng thuốc.

Ceftriaxon có thể tách bilirubin ra khỏi albumin huyết thanh, làm tăng nồng độ bilirubin tự do, đe dọa nhiễm độc thần kinh trung ương.

Có thể xảy ra phản ứng Coombs dương tính không có tan máu; thử nghiệm galactose huyết và glucose niệu có thể dương tính giả do ceftriaxon.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Ceftriaxon có thể tiêm, truyền tĩnh mạch hoặc tiêm bắp. Cần theo dõi triệu chứng và biểu hiện của sốc phản vệ.

Tiêm bắp sâu hoặc tiêm tĩnh mạch chậm từ 2 - 4 phút hoặc tiêm truyền tĩnh mạch ít nhất 30 phút. Liều tiêm tĩnh mạch lớn hơn 1 g chỉ nên tiêm truyền tĩnh mạch. Khi liều tiêm bắp lớn hơn 1 g phải tiêm ở nhiều vị trí.

Pha dung dịch tiêm:

Không được hòa tan ceftriaxon với dung dịch chứa calcium (như dung dịch Ringer lactate, dung dịch Hartmann). Không được truyền liên tục đồng thời với dung dịch chứa calcium (như dung dịch nuôi dưỡng bằng đường tĩnh mạch), ngay cả khi dùng dây truyền riêng ở khác vị trí ở mọi lứa tuổi. Chống chỉ định dùng ceftriaxon cho trẻ sơ sinh (≤ 28 ngày tuổi) khi đang truyền tĩnh mạch dung dịch chứa calcium (dung dịch nuôi dưỡng) liên tục. Ở người lớn và ở trẻ trên 28 ngày tuổi, ceftriaxon và dung dịch chứa calcium có thể cho tuân tú nếu dây truyền được rửa sạch giữa các lần truyền bằng dung dịch tương thích.

Tiêm bắp: Phải thêm một thể tích dung dịch thích hợp (nước vô khuẩn để tiêm, dung dịch tiêm natri clorid 0,9%, dung dịch dextrose 5%, nước kim khuỷn để tiêm chứa benzyl alcohol 0,9%, dung dịch lidocaine 1% không có adrenalin) vào lọ thuốc để có được nồng độ cuối cùng 250 mg/ml hoặc 350 mg/ml.

Thể tích thêm vào để có dung dịch nồng độ 250 mg/ml: Lọ 250 mg (0,9 ml); lọ 500 mg (1,8 ml); lọ 1 g (3,6 ml); lọ 2 g (7,2 ml).

Thể tích thêm vào để có dung dịch 350 mg/ml: Lọ 500 mg (1,0 ml); lọ 1 g (2,1 ml); lọ 2 g (4,2 ml).

Tiêm truyền tĩnh mạch: Pha thành 2 giai đoạn. Giai đoạn 1: Hòa tan bột, giai đoạn 2: Pha thành dung dịch cuối cùng.

Giai đoạn 1: Hòa tan bột với một dung dịch thích hợp (nước vô khuẩn để tiêm, dung dịch dextrose 5%, dung dịch dextrose 10%, dung dịch natri clorid 0,9%, dung dịch natri clorid và glucose (natri clorid 0,45% và glucose 2,5%) để có được một dung dịch ban đầu khoảng 100 mg/ml: Lọ 250 mg (2,4 ml); lọ 500 mg (4,8 ml); lọ 1 g (9,6 ml); lọ 2 g (19,2 ml).

Giai đoạn 2: Sau khi hòa tan bột, pha loãng với một thể tích dung dịch thích hợp (thí dụ 50 - 100 ml).

Không dùng dung dịch Ringer lactate hòa tan thuốc để tiêm truyền.

Liều lượng:

Liều chung:

Người lớn: Tiêm bắp sâu hoặc tiêm tĩnh mạch chậm từ 2 - 4 phút hoặc tiêm truyền tĩnh mạch ít nhất 30 phút. Liều thường dùng mỗi ngày từ 1 - 2 g, tiêm một lần (hoặc chia đều làm hai lần). Trường hợp nặng, có thể dùng tới 4 g. Liều cho tĩnh mạch lớn hơn 1 g chỉ nên tiêm truyền tĩnh mạch. Khi liều tiêm bắp lớn hơn 1 g phải tiêm ở nhiều vị trí.

Trẻ em (dưới 50 kg): Tiêm bắp sâu hoặc tiêm tĩnh mạch chậm từ 2 - 4 phút hoặc tiêm truyền tĩnh mạch, liều 20 - 50 mg/kg/lần/ngày; nhiễm khuẩn nặng có thể dùng tới 80 mg/kg/ngày. Khi dùng liều 50 mg/kg hoặc lớn hơn chỉ nên tiêm truyền tĩnh mạch.

Trẻ em (từ 50 kg trở lên): Dùng liều tương tự người lớn.

Trẻ sơ sinh: Tiêm truyền tĩnh mạch trên 60 phút. Liều 20 - 50 mg/kg/ngày (liều tối đa 50 mg/kg/ngày). Khi dùng liều 50 mg/kg chỉ nên tiêm truyền tĩnh mạch.

Liều riêng từng bệnh:

Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn:

Người lớn: Van tim bình thường (van chửa thay): 2 g/ngày 1 lần, trong 2 - 4 tuần. Nếu dùng phác đồ 2 tuần, khuyên cáo dùng thêm gentamicin. Người có lắp van tim giả (van thay thế): Tiêm bắp, tĩnh mạch 2 g/ngày 1 lần, trong 6 tuần (dùng kèm hay không kèm 2 tuần gentamicin, phụ thuộc vào nồng độ ức chế tối thiểu đối với penicilin).

Trẻ em: Van tim bình thường (van chửa thay): 100 mg/kg/ngày/lần, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch trong 2 - 4 tuần. Nếu dùng trong 2 tuần, nên phối hợp với gentamicin. Người có lắp van tim giả (van thay thế): 100 mg/kg/ngày một lần, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, trong 6 tuần (kèm hoặc không kèm gentamicin trong 2 tuần, tùy theo nồng độ ức chế tối thiểu đối với penicilin).

Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn do *Enterococcus faecalis* (kháng penicilin, aminoglycosid và vancomycin): Người lớn: 2 g/lần, 2 lần mỗi ngày, trong 8 tuần hoặc hơn, cùng với ampicilin. Trẻ em: 100 mg/kg, ngày 1 lần, trong 8 tuần hoặc hơn, cùng với ampicilin.

Viêm màng não do vi khuẩn nhạy cảm:

Người lớn: 2 g tiêm truyền tĩnh mạch, cách 12 giờ/lần, trong 7 ngày đối với *H. influenzae* hoặc *N. meningitidis* (không gây biến chứng); ít nhất 10 - 14 ngày đối với viêm màng não biến chứng do *S. pneumoniae* và ít nhất 21 ngày đối với viêm màng não do *Enterobacteriaceae* nhạy cảm (*E. coli*, *Klebsiella*).

Trẻ em, từ sơ sinh đến 12 tuổi: 100 mg/kg/ngày (tối đa 4 g/ngày), cho 1 lần/ngày hoặc chia làm 2 liều đều nhau, cách 12 giờ/lần, trong 7 - 21 ngày.

Nhiễm *N. meningitidis* (người lành mang vi khuẩn): Người lớn: 1 liều duy nhất tiêm bắp 250 mg; Trẻ em: Tiêm bắp liều dùng duy nhất 125 mg cho trẻ em dưới 15 tuổi.

Đối với nhiễm khuẩn do *Streptococcus pyogenes*, phải điều trị ít nhất 10 ngày.

Để phòng ngừa những trường hợp viêm màng não do não mô cầu, dùng liều 250 mg tiêm bắp cho người lớn và 125 mg cho trẻ em.

Viêm đường hô hấp:

Viêm tai giữa cấp: Trẻ em: Tiêm bắp 50 mg/kg 1 liều duy nhất (tối đa 1 g). Nếu kéo dài, tái phát: 50 mg/kg tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, ngày 1 lần, trong 3 ngày.

Viêm xoang (phái năm viện): Người lớn: 2 g ngày một lần tiêm tĩnh mạch; trên 60 tuổi: 1 g ngày 1 lần.

Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng: Người lớn: 1 g ngày 1 lần, thường phối hợp với một macrolid; 2 g/ngày khi nặng hoặc vi khuẩn kháng (nằm tại phòng chăm sóc tăng cường), trên 65 tuổi nhiễm khuẩn lan tỏa. Trẻ em: Tiêm tĩnh mạch 50 - 75 mg/kg, ngày 1 lần. Nhiễm khuẩn nặng: Tiêm tĩnh mạch 80 - 100 mg/kg/ngày, chia làm 1 hoặc 2 lần (tối đa 4 g/ngày).

Bệnh Lyme: Người lớn: Đường tĩnh mạch, 2 g ngày 1 lần trong 14 ngày (10 - 28 ngày). Trẻ em: Đường tĩnh mạch, 50 - 75 mg/kg (tối đa 2 g), ngày 1 lần trong 14 - 28 ngày.

Điều trị sót kèm giảm bạch cầu trung tính theo kinh nghiệm: Người lớn: Đường tĩnh mạch: 30 mg/kg (tối đa 2 g), ngày 1 lần, phối hợp với amikacin (20 mg/kg tĩnh mạch, ngày 1 lần). Trẻ em: Đường tĩnh mạch 80 mg/kg (tối đa 2 g), ngày 1 lần, phối hợp với amikacin tĩnh mạch (20 mg/kg/ngày).

Dự phòng nhiễm khuẩn trong phẫu thuật: Tiêm tĩnh mạch một liều duy nhất 1 g từ 0,5 - 2 giờ trước khi mổ. Với phẫu thuật kết trực tràng, tiêm 2 g trước 0,5 - 2 giờ.

Hạ cam: Người lớn, thanh thiếu niên: 1 liều duy nhất 250 mg tiêm bắp. Trẻ nhỏ: 1 liều đơn 50 mg/kg tiêm bắp.

Bệnh lậu và nhiễm khuẩn kết hợp do N. gonorrhoeae, bao gồm nhiễm khuẩn do chủng sinh penicilinase hoặc chủng kháng quinolon: Người lớn, thiếu niên: Tiêm bắp 1 liều duy nhất 125 mg. Nhà sản xuất khuyến cáo: 1 liều duy nhất tiêm bắp 250 mg. Nếu nhiễm lan tỏa ở người lớn, thiếu niên: Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 1 g ngày 1 lần. Tiếp tục điều trị trong 24 - 48 giờ sau khi có cải thiện, sau đó chuyển sang uống cefixim hoặc uống cefpodoxim, ít nhất 1 tuần. Viêm màng não, viêm nội tâm mạc do lậu cầu: Tiêm tĩnh mạch 1 - 2 g ceftriaxon cách nhau 12 giờ; liệu pháp thường kéo dài 10 - 14 ngày đối với viêm màng não và ít nhất 4 tuần đối với viêm nội tâm mạc.

Bệnh lậu không biến chứng: Người lớn, tiêm bắp sâu một liều đơn 250 mg. Trẻ em cân nặng dưới 45 kg, tiêm bắp 125 mg/lần/ngày.

Viêm màng tiếp hợp do lậu cầu: 1 liều duy nhất tiêm bắp: 1 g.

Trẻ em: Trên 45 kg, bệnh lậu không biến chứng: Điều trị như người lớn. Dưới 45 kg: Tiêm bắp 1 liều duy nhất 125 mg. Bệnh lậu lan tỏa: Tiêm bắp hoặc đường tĩnh mạch, 50 mg/kg ngày 1 lần, trong 7 ngày; nếu bằng hoặc dưới 45 kg: 1 g/ngày (liều tối đa). Viêm màng não hoặc viêm nội tâm mạc, cân nặng dưới 45 kg, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 50 mg/kg/ngày (tối đa 2 g/ngày) chia làm 2 liều đều nhau cách 12 giờ, điều trị trong 10-14 ngày (viêm màng não) hoặc ít nhất 4 tuần (viêm nội tâm mạc).

Viêm mắt do lậu cầu ở trẻ sơ sinh: Tiêm bắp hay tĩnh mạch 1 liều duy nhất 25 - 50 mg/kg (tối đa 125 mg).

Bệnh giang mai mới phát sinh: Tiêm bắp sâu 500 mg/ngày, trong 10 ngày, cho người lớn.

Bệnh thương hàn (tiêm tĩnh mạch): Trẻ em: 75 - 80 mg/kg ngày một lần, trong 5 - 14 ngày. Người lớn: 2 g ngày một lần, trong 14 ngày.

Điều chỉnh liều ở người suy thận: Nói chung không cần thiết điều chỉnh liều. Nếu suy thận và suy gan phối hợp: Điều chỉnh liều dựa theo kết quả kiểm tra các thông số trong máu. Khi hệ số thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút, liều ceftriaxon không vượt quá 2 g/24 giờ. Không cần thiết điều chỉnh liều với người bệnh suy gan.

Ceftriaxon được coi như không bị thâm tách (chi 0 - 5%) nên với người bệnh thâm tách máu, liều 2 g tiêm cuối đợt thâm tách đủ để duy trì nồng độ thuốc có hiệu lực cho tới kỳ thâm phân sau, thông thường trong 72 giờ. Nói chung không cần cho liều bổ sung trong và sau khi thâm phân máu vì thuốc không bị loại bỏ do thâm phân.

Tương tác thuốc

Cloramphenicol: Khi phối hợp với ceftriaxon, *in vitro* có tính đối kháng.

Khả năng độc với thận của các cephalosporin có thể bị tăng bởi gentamicin, colistin, furosemid.

Không giống như nhiều loại cephalosporin khác, probenecid không ảnh hưởng độ thanh thải qua thận của ceftriaxon.

Tránh dùng đồng thời ceftriaxon với các muối calci (tiêm truyền) và dung dịch tiêm Ringer lactat.

Ceftriaxon có thể làm tăng tác dụng của các thuốc đối kháng vitamin K.

Hiệu lực của ceftriaxon có thể tăng khi dùng đồng thời với các tác nhân gây acid uric niệu.

Ceftriaxon có thể giảm tác dụng của vắc xin thương hàn.

Độ ổn định và bảo quản

Ceftriaxon bột vô khuẩn được bảo quản ở nhiệt độ dưới 25 °C và tránh ánh sáng. Nên dùng dung dịch mới pha.

Độ bền của dung dịch thuốc phụ thuộc vào nồng độ thuốc, dung môi pha và nhiệt độ bảo quản. Dung dịch pha để tiêm bắp bền vững trong 1 ngày ở nhiệt độ phòng (25 °C) và 3 ngày nếu để trong tủ lạnh 4 °C. Dung dịch tiêm tĩnh mạch bền trong 3 ngày ở nhiệt độ phòng (25 °C) và 10 ngày trong tủ lạnh 4 °C.

Tương ky

Dây truyền hoặc bơm tiêm phải được tráng rửa cẩn thận bằng dung dịch natri clorid 0,9% giữa các lần tiêm ceftriaxon và các thuốc khác như vancomycin để tránh tạo túa.

Không nên pha lẫn ceftriaxon với các dung dịch thuốc kháng khuẩn khác.

Ceftriaxon không được pha với các dung dịch có chứa calci và không được pha lẫn với các aminoglycosid, amsacrin, vancomycin hoặc fluconazol.

Quá liều và xử trí

Trong những trường hợp quá liều, không thể làm giảm nồng độ thuốc bằng thâm phân máu hoặc thâm tách màng bụng. Không có thuốc giải độc đặc trị, chủ yếu là điều trị triệu chứng.

Thông tin qui chế

Ceftriaxon 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

02-Cef; Askyxon; Aumtax; Aximaron; Axobat; Beecef Inj; Beecerazon; BeeCetrax; Binexcefzone; Biosdomin inj.; Bromfex; Cabemus; Cefcin; Cefin for I.V injection "Panbiotic"; Cefitop-1000; Ceflarial; Cefnew; Cefokop-1000; Cefonen; Cefort; Cefpixone Inj.; Cefpozole; Ceftioloxe; Ceftriaci; Ceftriale; Ceftrialife; Ceftriamid; Ceftriject inj; Ceftrione 1G; Ceftrisus; Ceftritina; Ceftrividi; Ceftrizic; Cefxon Inj; Celeroxone; Celltriaxon; Celxobest; Cenitipin Inj; Cephran; Cephxone; Cerixon; Cetisod; Cetrazone; Cetrimaz; Cetrison; Clemanz 1000; Clemanz 500; Cordicef; Crapio; Cromezin; Dafcef; Daytrix; Dexanecef Inj; Dongceftri; Dotrixon; Etextroxen Inj.; Faldixon; Feomin; Firstcef; Fonexti; Forpin; Frazine Inj.; Hacefxone; Hanbeeceftron; Hantaxim; Hatrizol; Hawontriaxone; Hiloxin;

Huonsmiracxon; Hutaxon; Ificef-1000; Imetriazon; Imtinix; Infizone; Jekuktrax Inj.; Kaccetri; Kbtriazone; Klotacef; Korixone Inj.; Kupcefin For Inj; Lafoncef; Lykalyfaxone; Marksanscef; Medaxone; Medazolin; Medocephine; Mégion; Mekozincef; Mepecef; Merausin; Merixone; MGP Axinex-1000; Milceroft Inj.; Nectram; Nefiaso; Neocexone; Nevakson; Newcerixone Inj.; Novitraxon; Oframax; Opsama; Paroladin; Penceftin 1000; Philcefin; Philexon; Philpacef-In Inj.; Pletrox; Pokencef; Porison inj.; Powercef; Priazone; Rigofin; Roceftxon inj; Rocephin; Rofine; Ronlla; Rovajec; Rowject Inj.; Ryxon-Brookes; Samaxon; Samjin Trizon; Santoxon-1000; Sanxif; Seofen Inj; Setrionac Inj.; Shinpoong Cefaxone; Siaxon; Sodicef; Swizone; Tafoxone; Tartriakson; Tevaxone; Toptrixone Inj; Torocef-1; Travilan DR. PD. Inj; Trexofin; Trexon; Triaxo-B; Triaxs Inj; Tricefin; Trikaxon; Trixone; Trixonex; Trizox; Trotaxone; Tuffcef; TV-Ceftri; Ukef; Uxkone; Unicephaloz; Unocef; Utrixone-1000; Valemy; Vaxcel Ceftriazone; Viadacef; Viciaxon; Vidtria; Vietcef; Vustin; Widecef; Wontiazone Inj; Woqidul Ceftriazone Sodium; Xefatrex; Yuxon Inj.; Zefone-1000; Zyfitax.

CEFROXIM

Tên chung quốc tế: Cefuroxime.

Mã ATC: J01DC02, S01AA27.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 2.

Dạng thuốc và hàm lượng

Cefuroxim axetyl: Dạng thuốc uống, liều và hàm lượng được biểu thị theo cefuroxim:

Hỗn dịch uống: 125 mg/5 ml; 250 mg/5 ml.

Viên nén: 125 mg, 250 mg, 500 mg.

Cefuroxim natri: Dạng thuốc tiêm, liều và hàm lượng được biểu thị theo cefuroxim:

Lọ 250 mg, 750 mg hoặc 1,5 g bột pha tiêm.

Dung môi pha tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch: Nước cất pha tiêm.

Dung môi pha truyền tĩnh mạch liên tục: Thuốc tiêm natri clorid 0,9%, thuốc tiêm dextrose 5%, thuốc tiêm dextrose 10%, thuốc tiêm dextrose 5% và natri clorid 0,9%, thuốc tiêm dextrose 5% và natri clorid 0,45%, thuốc tiêm natri lactat M/6.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cefuroxim là một kháng sinh cephalosporin, bán tổng hợp, thế hệ 2. Dạng thuốc tiêm là dạng muối natri, dạng thuốc uống là este acetyloxyethyl của cefuroxim. Cefuroxim axetyl là tiền chất, bản thân chưa có tác dụng kháng khuẩn, vào trong cơ thể bị thủy phân dưới tác dụng của enzym esterase thành cefuroxim mới có tác dụng. Cefuroxim có tác dụng diệt vi khuẩn đang trong giai đoạn phát triển và phân chia bằng cách ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Thuốc gắn vào các protein gắn với penicilin (Penicillin binding protein, PBP), là các protein tham gia vào thành phần cấu tạo màng tế bào vi khuẩn, đóng vai trò là enzym xúc tác cho giai đoạn cuối cùng của quá trình tổng hợp thành tế bào. Kết quả là thành tế bào được tổng hợp sẽ bị yếu đi và không bền dưới tác động của áp lực thẩm thấu. Ái lực gắn của cefuroxim với PBP của các loại khác nhau sẽ quyết định phổ tác dụng của thuốc.

Cũng như các kháng sinh beta-lactam khác, tác dụng diệt khuẩn của cefuroxim phụ thuộc vào thời gian. Do vậy, mục tiêu cần đạt của chế độ liều là tối ưu hóa khoảng thời gian phơi nhiễm của vi khuẩn với thuốc. Thời gian nồng độ thuốc trong máu lớn hơn nồng độ ức chế tối thiểu của kháng sinh với vi khuẩn phân lập ($T > MIC$) là thông số được động học/dược lực học có liên quan chặt chẽ đến

hiệu quả điều trị của cefuroxim. $T > MIC$ cần đạt ít nhất 40 - 50% khoảng cách giữa hai lần đưa thuốc.

Phản ứng phụ

Giống như các kháng sinh cephalosporin thế hệ 2 khác (cefaclor, cefamandol), cefuroxim có hoạt tính *in vitro* trên vi khuẩn Gram âm tốt hơn các kháng sinh cephalosporin thế hệ 1, nhưng phổ tác dụng trên vi khuẩn Gram âm lại hẹp hơn so với các kháng sinh cephalosporin thế hệ 3. Cefuroxim bền vững hơn dưới tác động thủy phân của enzym beta lactamase so với cefamandol, do đó có tác dụng tốt hơn trên các chủng vi khuẩn tiết ra beta lactamase như *Haemophilus influenzae*, *Neisseria*, *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*. Không giống như cefoxitin là kháng sinh cùng nhóm cephalosporin thế hệ 2, cefuroxim không có tác dụng trên một số vi khuẩn ký khí như *Bacteroides fragilis*.

Trên vi khuẩn hiếu khí Gram dương: Cefuroxim có tác dụng trên *Staphylococcus aureus* (kể cả chủng sinh penicillinase và không sinh penicillinase), trên *Staphylococcus epidermidis*. Các chủng tụ cầu kháng lại nhóm kháng sinh penicilin kháng penicillinase (methicilin, oxacilin) đều đã đề kháng với cefuroxim. Cefuroxim cũng có hoạt tính cao trên các chủng *Streptococcus* (liên cầu nhóm alpha tan máu và beta tan máu). Phần lớn các chủng *Enterococci*, bao gồm *E. faecalis* đều kháng lại cefuroxim. *Listeria monocytogenes* cũng kháng lại cefuroxim.

Trên vi khuẩn hiếu khí Gram âm: Cefuroxim có tác dụng trên hầu hết các cầu khuẩn Gram âm và nhiều trực khuẩn Gram âm, bao gồm cả các vi khuẩn họ *Enterobacteriaceae*. Cefuroxim có tác dụng trên các vi khuẩn sau thuộc họ *Enterobacteriaceae*: *Citrobacter diversus*, *C. freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Salmonella* và *Shigella*. Đa số các chủng *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter cloacae*, *Legionella*, *Pseudomonas*, *Campylobacter*, *Serratia* đều đã kháng lại cefuroxim.

Cefuroxim có hoạt tính cao trên *Haemophilus influenzae* (kể cả các chủng đã kháng lại ampicilin), *H. parainfluenzae* và *Moraxella catarrhalis*. Cefuroxim cũng có tác dụng tốt trên *Neisseria gonorrhoeae* và *N. meningitidis*.

Trên vi khuẩn ký khí: Cefuroxim có hoạt tính trên *Actinomyces*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Lactobacillus*, *Peptococcus*, *Pepto-streptococcus*, *Propionibacterium*. Cefuroxim có hoạt tính trên một số chủng *Clostridium* nhưng không tác dụng trên *C. difficile*. Đa số các chủng *Bacteroides fragilis* đều đã đề kháng lại cefuroxim.

Kháng thuốc:

Vì khuẩn kháng lại cefuroxim chủ yếu theo cơ chế biến đổi PBP đích, sinh beta-lactamase hoặc làm giảm tính thẩm của cefuroxim qua màng tế bào vi khuẩn.

Dược động học

Sau khi uống, cefuroxim axetyl được hấp thu qua đường tiêu hóa và nhanh chóng bị thủy phân ở niêm mạc ruột và trong máu để tạo thành cefuroxim vào hệ tuần hoàn. Sinh khả dụng đường uống của cefuroxim axetyl thay đổi, phụ thuộc vào dạng bào chế và sự có mặt của thức ăn trong ống tiêu hóa. Thuốc được hấp thu tốt nhất khi uống trong bữa ăn. Sinh khả dụng sau khi uống viên nén cefuroxim axetyl lúc đói vào khoảng 37% và đạt 52% nếu uống ngay trong bữa ăn hoặc ngay sau khi ăn. Nồng độ đỉnh của cefuroxim trong huyết tương thay đổi tùy theo dạng viên hay hỗn dịch.

Thuốc đạt nồng độ tối đa 4 - 6 microgam/ml vào khoảng 3 giờ sau khi uống hỗn dịch có chứa 250 mg cefuroxim axetyl. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của hỗn dịch uống đạt trung bình 71% nồng độ đỉnh trong huyết tương của thuốc viên. Do đó, thuốc viên và hỗn

dịch uống cefuroxim axetil không thể thay thế nhau theo tương quan mg/mg. Muối natri được dùng theo đường tiêm bắp hoặc tĩnh mạch. Nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 27 microgam/ml đạt được vào khoảng 45 phút sau khi tiêm bắp 750 mg và nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 50 microgam/ml đạt được vào khoảng 15 phút sau khi tiêm tĩnh mạch 750 mg. Sau liều tiêm khoảng 8 giờ, vẫn đo được nồng độ điều trị trong huyết thanh.

Khoảng 33% đến 50% lượng cefuroxim trong máu liên kết với protein huyết tương. Cefuroxim phân bố rộng rãi đến các tổ chức và dịch trong cơ thể, xâm nhập vào cả tổ chức tuyến tiền liệt, vào được dịch màng phổi, đờm, dịch tiết phế quản, xương, mật, dịch rỉ viêm, dịch màng bụng, hoạt dịch và thủy dịch. Thể tích phân bố biểu kiến ở người lớn khỏe mạnh nằm trong khoảng từ 9,3 - 15,8 lit/1,73 m². Một lượng nhỏ cefuroxim có thể đi qua hàng rào máu não trong trường hợp màng não không bị viêm. Tuy nhiên, cefuroxim chỉ đạt được nồng độ điều trị trong dịch não tuy khi tiêm tĩnh mạch trong trường hợp có viêm màng não. Thuốc qua nhau thai và có bài tiết qua sữa mẹ.

Cefuroxim không bị chuyển hóa và được thải trừ ở dạng không biến đổi cả theo cơ chế lọc ở cầu thận và bài tiết ở ống thận. Nửa đời thải trừ của thuốc trong huyết tương khoảng 1 - 2 giờ. Trong trường hợp suy thận, nửa đời thải trừ kéo dài hơn, dao động từ 1,9 đến 16,1 giờ tùy thuộc vào mức độ suy thận. Nửa đời thải trừ của cefuroxim cũng kéo dài hơn ở trẻ sơ sinh, tỷ lệ nghịch với số tuần tuổi của trẻ và đạt giá trị tương đương với giá trị ở người trưởng thành sau 3 - 4 tuần tuổi. Thuốc đạt nồng độ cao trong nước tiểu. Sau khi tiêm, hầu hết liều sử dụng thải trừ trong vòng 24 giờ, phần lớn thải trừ trong vòng 6 giờ. Probenecid úc chế thải trừ cefuroxim qua ống thận, làm cho nồng độ cefuroxim trong huyết tương tăng cao và kéo dài hơn. Cefuroxim chỉ thải trừ qua mật với lượng rất nhỏ. Thảm phân máu và thảm phân phúc mạc có thể loại trừ được cefuroxim trong hệ tuần hoàn.

Chỉ định

Thuốc uống cefuroxim axetil được dùng để điều trị nhiễm khuẩn thể nhẹ đến vừa ở đường hô hấp do vi khuẩn nhạy cảm gây ra: Viêm tai giữa (do *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* kể cả chủng sinh beta-lactamase hay do *S. pyogenes*), viêm xoang tái phát, viêm amidan (do *S. pneumoniae*, *H. influenzae*), viêm họng tái phát (do *S. pyogenes*, liên cầu beta tan máu nhóm A), cơn bùng phát của viêm phế quản mạn tính hoặc viêm phế quản cấp có bội nhiễm (do *S. pneumoniae*, *H. influenzae*) và viêm phổi mắc phải tại cộng đồng. Tuy nhiên, cefuroxim chỉ là thuốc lựa chọn thay thế để điều trị những nhiễm khuẩn này, khi mà amoxicillin hay amoxicillin kết hợp với acid clavulanic không có hiệu quả hoặc có chống chỉ định. Cefuroxim axetil cũng được dùng để điều trị bệnh lậu không có biến chứng và điều trị bệnh Lyme thời kỳ đầu biểu hiện bằng triệu chứng ban đỏ loang do *Borrelia burgdorferi*.

Thuốc tiêm cefuroxim natri được dùng để điều trị nhiễm khuẩn thể nặng đường hô hấp dưới (kể cả viêm phổi), nhiễm khuẩn da và mô mềm, nhiễm khuẩn xương và khớp, nhiễm khuẩn thể nặng tiết niệu - sinh dục, nhiễm khuẩn máu và viêm màng não do các vi khuẩn nhạy cảm gây ra. Tuy nhiên, trong trường hợp viêm màng não, kháng sinh được ưu tiên lựa chọn là các cephalosporin thế hệ 3 (ceftriaxon, cefotaxim) chứ không phải là cefuroxim. Trong tất cả các trường hợp nhiễm khuẩn, nên cân nhắc chuyển sử dụng đường tiêm (cefuroxim natri) sang đường uống (cefuroxim axetil) nếu tình trạng nhiễm trùng của bệnh nhân đã đi vào ổn định (48 - 72 giờ sau khi sử dụng kháng sinh tiêm). Cefuroxim natri cũng được tiêm để điều trị dự phòng nhiễm khuẩn trong phẫu thuật tim mạch và các phẫu thuật lồng ngực khác, phẫu thuật xương khớp, phẫu thuật tiêu hóa và phẫu thuật sán phụ khoa.

Lưu ý: Nên nuôi cây vi khuẩn, làm kháng sinh đồ trước và trong quá trình điều trị. Cần phải tiến hành thử chúc năng thận khi có chỉ định.

Chống chỉ định

Người bệnh có tiền sử dị ứng với kháng sinh nhóm cephalosporin.

Thận trọng

Trước khi bắt đầu điều trị bằng cefuroxim, phải điều tra kỹ về tiền sử dị ứng của người bệnh với cephalosporin, penicilin hoặc thuốc khác.

Phản ứng quá mẫn với biểu hiện đa dạng: Sốt, ngứa, đỏ da, mày đay, hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng, hội chứng hoại tử thượng bì nhiễm độc, phản ứng giống bệnh huyết thanh, phù mạch và thậm chí phản ứng phản vệ có thể xảy ra khi sử dụng cefuroxim axetil và cefuroxim natri (tỷ lệ < 1%). Do có phản ứng quá mẫn chéo (bao gồm phản ứng sốc phản vệ) xảy ra giữa các người bệnh dị ứng với các kháng sinh nhóm beta-lactam, nên cần cân nhắc và chuẩn bị sẵn sàng mọi phương tiện để điều trị sốc phản vệ (adrenalin, corticoid tiêm, duy trì thông khí hỗ trợ và liệu pháp oxy) khi dùng cefuroxim cho người bệnh trước đây đã bị dị ứng với penicilin.

Tiêm tĩnh mạch và tiêm bắp cefuroxim natri có thể gây đau tại vị trí tiêm. Viêm tĩnh mạch huyết khối cũng đã được báo cáo trên một số bệnh nhân dùng cefuroxim natri đường tiêm tĩnh mạch.

Mặc dù cefuroxim hiếm khi gây biến đổi chức năng thận, vẫn nên kiểm tra thận khi điều trị bằng cefuroxim, nhất là ở bệnh nhân nặng đang dùng liều tối đa kháng sinh. Nên thận trọng khi cho người bệnh dùng đồng thời với các thuốc lợi tiểu mạnh, vì có thể có tác dụng bất lợi đến chức năng thận. Đã ghi nhận tăng nhiễm độc thận khi dùng đồng thời các kháng sinh aminoglycosid và cephalosporin.

Nên giảm liều cefuroxim tiêm ở người suy thận tạm thời hoặc mạn tính, vì ở những người này với liều thường dùng, nồng độ kháng sinh trong huyết thanh cũng có thể cao và kéo dài.

Dùng cefuroxim dài ngày có thể làm các chủng không nhạy cảm phát triển quá mức. Cần theo dõi người bệnh cẩn thận. Nếu bị bội nhiễm nghiêm trọng trong khi điều trị, phải ngừng sử dụng thuốc. Đã có báo cáo viêm đại tràng màng giả do *Clostridium difficile* xảy ra khi sử dụng các kháng sinh phổ rộng, vì vậy cần quan tâm chẩn đoán bệnh này và điều trị bằng metronidazol cho người bệnh bị tiêu chảy nặng do dùng kháng sinh. Nên hết sức thận trọng khi kê đơn kháng sinh phổ rộng cho những người có bệnh đường tiêu hóa, đặc biệt là viêm đại tràng.

Một số kháng sinh cephalosporin (trong đó có cefuroxim) có khả năng gây động kinh, đặc biệt trên bệnh nhân có chức năng thận suy giảm mà không được hiệu chỉnh giảm liều kháng sinh. Trong quá trình điều trị nếu xuất hiện co giật nên ngừng thuốc và sử dụng các thuốc điều trị động kinh thích hợp. Độ an toàn và hiệu quả của cefuroxim axetil và cefuroxim natri trên bệnh nhi nhỏ hơn 3 tháng tuổi chưa được thiết lập.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên chuột nhất và thỏ không thấy có dấu hiệu tổn thương khả năng sinh sản hoặc có hại cho bào thai do thuốc cefuroxim.

Sử dụng kháng sinh này để điều trị viêm thận - bể thận ở người mang thai không thấy xuất hiện các tác dụng không mong muốn ở trẻ sơ sinh sau khi tiếp xúc với thuốc tại tử cung người mẹ. Cephalosporin thường được xem là an toàn sử dụng trong khi có thai. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu có kiểm soát nào đánh giá đầy đủ độ an toàn của thuốc trên phụ nữ có thai và do các nghiên cứu trên súc vật không phải luôn luôn tiên đoán được đáp ứng của người, nên chỉ dùng thuốc này cho phụ nữ có thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Cefuroxim bài tiết trong sữa mẹ ở nồng độ thấp. Nguy cơ gây tác dụng không mong muốn (trên hệ vi khuẩn chí ở đường tiêu hóa, tác động trực tiếp, khả năng làm ảnh hưởng đến kết quả nuôi cấy vi khuẩn khi có sót) trên trẻ bú mẹ còn chưa được đánh giá đầy đủ, khả năng tích lũy kháng sinh ở trẻ là có thể xảy ra. Vì vậy, chỉ sử dụng thuốc cho phụ nữ đang cho con bú sau khi cân nhắc kỹ nguy cơ và lợi ích đồng thời phải theo dõi sát trẻ trong quá trình điều trị bằng kháng sinh cho mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ước tính tỷ lệ ADR khoảng 3% số bệnh nhân điều trị.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Đau rát tại chỗ và viêm tĩnh mạch huyết khối tại nơi tiêm truyền.

Tiêu hóa: Tiêu chảy.

Da: Ban da dạng sần.

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, nhiễm nấm *Candida*.

Máu: Tăng bạch cầu ura eosin, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, thử nghiệm Coombs dương tính.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Da: mày đay, ngứa.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Sốt

Máu: Thiếu máu tan máu.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng màng giáp.

Da: Hồng ban da dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc.

Gan: Vàng da út mật, tăng AST, ALT, phosphatase kiềm, LDH và nồng độ bilirubin huyết thanh thoảng qua.

Tiết niệu - sinh dục: Suy thận cấp và viêm thận kẽ. Tăng urê huyết, tăng creatinin huyết thoảng qua cũng đã được mô tả trên một số ít bệnh nhân. Nhiễm trùng tiết niệu, đau thận, đau niệu đạo hoặc chảy máu, tiểu tiện khó, viêm âm đạo, nhiễm nấm *Candida* âm đạo, ngứa và kích ứng âm đạo cũng đã được báo cáo trên bệnh nhân dùng cefuroxim axetil đường uống.

Thần kinh trung ương: Cơn co giật (khi dùng liều cao trên bệnh nhân suy thận), đau đầu, kích động. Mất thính lực mức độ vừa và nặng cũng đã được mô tả trên một số ít bệnh nhân dùng cefuroxim natri tiêm để điều trị viêm màng não.

Bộ phận khác: Đau khớp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng sử dụng cefuroxim; trường hợp dị ứng hoặc phản ứng quá mẫn nghiêm trọng cần tiến hành điều trị hỗ trợ (duy trì thông khí, sử dụng adrenalin, oxygen, tiêm tĩnh mạch corticosteroid).

Khi bị viêm đại tràng màng giáp nhẹ, thường chỉ cần ngừng thuốc. Với các trường hợp vừa và nặng, cần phải truyền dịch và điện giải, bổ sung protein và điều trị bằng kháng sinh có tác dụng kháng *Clostridium difficile* (metronidazol hoặc vancomycin dùng đường uống). Cần thận trọng kiểm tra tiền sử sử dụng thuốc trong trường hợp nghi viêm đại tràng màng giáp do bệnh có thể xuất hiện muộn sau 2 tháng, thậm chí muộn hơn sau khi đã ngừng phác đồ điều trị kháng sinh.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Cefuroxim axetil dùng theo đường uống có thể ở dạng thuốc viên hay hỗn dịch. Lưu ý: không có tương đương sinh khả dụng giữa dạng viên nén và dạng hỗn dịch uống nên không thể thay thế hai dạng này cho nhau dựa trên qui đổi mg/mg. Thuốc nên được dùng

trong bữa ăn để tăng sinh khả dụng. Đối với trẻ em từ 3 tháng đến 12 tuổi không có khả năng nuốt được viên nén, nên dùng dạng bột pha hỗn dịch thay vì nghiền viên nén và trộn lẫn với thức ăn, hoa quả. Bột pha hỗn dịch nên được pha ngay trước khi sử dụng bằng cách thêm nước vừa đủ (theo hướng dẫn của nhà sản xuất) vào chai để được hỗn dịch có chứa 125 mg hoặc 250 mg cefuroxim trong 5 ml. Hỗn dịch cần được lắc đều trước mỗi lần sử dụng và lọ đựng cần được đậy kín lại sau mỗi lần lấy thuốc.

Cefuroxim natri có thể dùng đường tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch trực tiếp, truyền tĩnh mạch ngắt quãng và tiêm truyền tĩnh mạch liên tục.

Tiêm bắp: Để chuẩn bị hỗn dịch tiêm bắp, hòa bột pha tiêm cefuroxim natri trong lọ bằng một lượng nước cất vô trùng để đạt nồng độ 220 mg/ml. Hỗn dịch này cần được lắc đều trước khi tiêm. Tiêm bắp sâu vào vùng cơ lớn như mông hoặc mặt trong của đùi.

Tiêm tĩnh mạch trực tiếp: Hòa bột pha tiêm bằng 8 ml hoặc 16 ml nước cất pha tiêm tương ứng với lọ bột chứa 750 mg và 1,5 g cefuroxim natri. Dung dịch này có thể tiêm chậm trực tiếp vào tĩnh mạch hoặc vào dây truyền dịch có chứa dịch truyền tương hợp trong thời gian ít nhất là 5 phút.

Truyền tĩnh mạch ngắt quãng và truyền tĩnh mạch liên tục: Có thể dùng 100 ml nước cất pha tiêm hoặc dung dịch dextrose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9% để thêm vào túi truyền dịch có chứa 750 mg hoặc 1,5 g cefuroxim natri hoặc chuyển dung dịch hòa tan bột pha tiêm cefuroxim vào các chai truyền thủy tinh hoặc nhựa PVC có chứa dung môi tương hợp. Truyền tĩnh mạch ngắt quãng thường kéo dài trong khoảng thời gian từ 15 phút đến 60 phút.

Liều dùng cho người lớn:

Nhiễm khuỷn tai mũi họng (viêm họng, viêm tai giữa, viêm xoang): Uống 250 mg hoặc 500 mg, 12 giờ một lần. Thời gian điều trị 10 ngày.

Nhiễm khuỷn hô hấp dưới: Đợt bùng phát của viêm phế quản mạn tính, viêm phế quản cấp tính có kèm bội nhiễm: Uống 250 mg hoặc 500 mg, 12 giờ một lần. Thời gian điều trị 10 ngày với đợt bùng phát của viêm phế quản mạn tính và từ 5 - 10 ngày với viêm phế quản cấp tính có kèm bội nhiễm. Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng cho bệnh nhân ngoại trú: uống 500 mg, 12 giờ một lần. Thời gian điều trị 10 - 14 ngày. Khi điều trị viêm phổi mắc phải tại cộng đồng theo kinh nghiệm chưa có kết quả của kháng sinh đó, cefuroxim phải được dùng phối hợp với các kháng sinh khác. Bệnh lậu cổ tử cung hoặc niệu đạo không có biến chứng hoặc bệnh lậu trực tràng không có biến chứng: Tiêm 1 liều duy nhất 1 g cefuroxim natri. Bệnh Lyme mới mắc: Uống 500 mg, 12 giờ một lần, trong 20 ngày.

Kháng sinh dự phòng trong phẫu thuật: Liều duy nhất 1,5 g tiêm tĩnh mạch trong vòng 1 giờ trước phẫu thuật cho những phẫu thuật thông thường. Nếu thời gian phẫu thuật lớn hơn 4 giờ hoặc bệnh nhân có mất máu nhiều, trong suốt thời gian phẫu thuật, cứ 3 - 4 giờ một lần có thể lặp lại liều trên. Sử dụng kháng sinh sau phẫu thuật là không cần thiết và có nguy cơ gia tăng kháng thuốc. Với phẫu thuật mổ tim hở, dùng liều 1,5 g tiêm tĩnh mạch lúc khởi mè, sau đó cứ 12 giờ lặp lại 1 lần cho đến khi đạt tổng liều 6 g. Trong các phẫu thuật sạch - nhiễm và phẫu thuật nhiễm (như cắt tử cung qua ngả âm đạo), dùng liều 1,5 g tiêm tĩnh mạch ngay trước phẫu thuật (trong vòng 30 - 60 phút trước khi rạch da) và nếu phẫu thuật kéo dài thì sau mỗi 8 giờ thêm 750 mg cefuroxim natri tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp. Sử dụng kháng sinh sau phẫu thuật là không cần thiết và có nguy cơ gia tăng kháng thuốc trong trường hợp này.

Liều dùng cho trẻ em: Cefuroxim axetil dùng đường uống được sử dụng trong các trường hợp nhiễm khuỷn nhẹ và vừa. Dạng tiêm

bắp và tiêm tĩnh mạch cefuroxim natri chỉ nên được sử dụng trong các trường hợp nhiễm khuẩn nặng. Thời gian điều trị trung bình thường kéo dài 10 ngày. Liều dùng cho trẻ em như sau:

Đường uống (cefuroxim axetil):

Trẻ em từ 3 tháng đến 2 tuổi: 10 mg/kg/lần (tối đa 125 mg/lần), 12 giờ một lần.

Trẻ em từ 2 tuổi đến 12 tuổi: 15 mg/kg/lần (tối đa 250 mg/lần), 12 giờ một lần.

Trẻ em từ 12 đến 18 tuổi: 250 mg/lần, 12 giờ một lần. Liều dùng có thể tăng gấp đôi trong trường hợp nhiễm khuẩn hô hấp dưới nặng hoặc khi nghi ngờ viêm phổi. Liều dùng có thể giảm xuống 125 mg/lần, 12 giờ một lần trong trường hợp nhiễm trùng tiết niệu dưới.

Đường tiêm tĩnh mạch, tiêm truyền tĩnh mạch hoặc tiêm bắp (cefuroxim natri):

Trẻ sơ sinh cho đến 7 ngày tuổi: 25 mg/kg/lần, 12 giờ một lần. Liều dùng có thể tăng gấp đôi trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng. Chỉ dùng đường tiêm tĩnh mạch.

Trẻ sơ sinh từ trên 7 đến 21 ngày tuổi: 25 mg/kg/lần, 8 giờ một lần. Liều dùng có thể tăng gấp đôi trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng. Chỉ dùng đường tiêm tĩnh mạch.

Trẻ sơ sinh từ trên 21 đến 28 ngày tuổi: 25 mg/kg/lần, 6 giờ một lần. Liều dùng có thể tăng gấp đôi trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng. Chỉ dùng đường tiêm tĩnh mạch.

Trẻ từ 1 tháng tuổi đến 18 tuổi: 20 mg/kg/lần (tối đa 750 mg/lần), 8 giờ một lần. Có thể tăng liều lên đến 50 - 60 mg/kg/lần (tối đa 1,5 g/lần), 6 - 8 giờ một lần trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng.

Điều trị bệnh Lyme: Trẻ em từ 12 tuổi đến 18 tuổi: uống 500 mg, 12 giờ một lần trong 20 ngày.

Kháng sinh dự phòng phẫu thuật: Trẻ em từ 1 tháng tuổi đến 18 tuổi: 50 mg/kg (tối đa 1,5 g) tiêm tĩnh mạch lúc khởi mệ, sau đó có thể tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp tiếp đến 3 liều 30 mg/kg/lần (tối đa 750 mg), 8 giờ một lần cho các phẫu thuật có nguy cơ nhiễm khuẩn cao.

Trường hợp suy thận:

Không cần giảm liều cefuroxim dùng đường tiêm cho các bệnh nhân có độ thanh thải creatinin lớn hơn 20 ml/phút. Với bệnh nhân có độ thanh thải nhỏ hơn 20 ml/phút, cần hiệu chỉnh liều bằng cách giảm liều dùng một lần hoặc tăng khoảng thời gian giữa 2 lần dùng cefuroxim natri. Với người lớn, khi độ thanh thải creatinin trong khoảng từ 10 - 20 ml/phút, dùng liều 750 mg, 12 giờ một lần. Khi độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút, dùng liều 750 mg, 24 giờ một lần.

Người bệnh đang thải tách máu, dùng liều 750 mg vào cuối mỗi lần thải tách. Người bệnh đang thải phân phúc mạc định kỳ và đang lọc máu động mạch - tĩnh mạch định kỳ, liều thích hợp thường là 750 mg, ngày hai lần.

Với trẻ em bị suy thận, hiệu chỉnh liều cần dựa trên nguyên tắc tăng khoảng thời gian giữa 2 lần dùng thuốc như ở người lớn.

Với cefuroxim axetil dùng đường uống, trong trường hợp độ thanh thải creatinin nhỏ hơn 20 ml/phút cần giảm liều xuống còn một nửa với khoảng thời gian giữa 2 lần dùng thuốc là 24 h.

Viêm màng não do chủng vi khuẩn nhạy cảm:

Người lớn, tiêm tĩnh mạch liều 3 g, 8 giờ một lần. Trẻ em từ 3 tháng tuổi trở lên, tiêm tĩnh mạch liều 200 - 240 mg/kg/ngày, chia làm 3 hoặc 4 liều nhỏ, cứ 6 - 8 giờ một lần. Sau 3 ngày điều trị hoặc khi có cải thiện về lâm sàng có thể giảm liều tiêm tĩnh mạch xuống 100 mg/kg thể trọng/ngày. Trẻ sơ sinh, tiêm tĩnh mạch 100 mg/kg/ngày, có thể giảm liều xuống 50 mg/kg/ngày khi có cải thiện về mặt lâm sàng.

Tương tác thuốc

Tăng tác dụng của cefuroxim: Probenecid liều cao làm giảm độ thanh thải cefuroxim ở thận, làm cho nồng độ cefuroxim trong huyết tương cao hơn và kéo dài hơn.

Tăng độc tính: Cefuroxim dùng đồng thời với các thuốc kháng sinh aminoglycosid hoặc thuốc lợi tiểu mạnh (như furosemid) có thể làm tăng độc tính đối với thận, loại tương tác đã được mô tả chủ yếu với cephalothin, một kháng sinh cephalosporin thế hệ 1.

Giảm tác dụng của các hormon sinh dục nữ: cefuroxim axetil dùng đường uống có thể ảnh hưởng đến hệ vi khuẩn chí ở ruột, làm giảm tái hấp thu estrogen, do đó có thể làm giảm tác dụng của các thuốc tránh thai đường uống có chứa estrogen và progesteron.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc viên trong bao bì kín ở nhiệt độ phòng từ 15 - 30 °C, tránh ẩm.

Bảo quản bột khô trước khi pha thành hỗn dịch ở nhiệt độ từ 2 - 30 °C. Sau khi pha thành hỗn dịch, bảo quản ở nhiệt độ dưới 25 °C và thích hợp nhất là ở 2 - 8 °C. Sau 10 ngày, phải loại bỏ hỗn dịch đã pha còn thừa.

Lọ bột thuốc tiêm bảo quản ở 15 - 30 °C, tránh ánh sáng. Dung dịch tiêm chứa 90 - 100 mg/ml cefuroxim hoặc hỗn dịch tiêm bắp chứa 200 - 220 mg/ml cefuroxim natri sau khi pha sẽ ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng và 48 giờ ở 2 - 8 °C. Dung dịch tiêm truyền pha trong dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc dung dịch tiêm dextrose 5% với nồng độ 1 - 30 mg cefuroxim natri/ml sẽ ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc 7 ngày ở 2 - 8 °C hoặc ổn định trong 26 tuần ở nhiệt độ đông lạnh. Sau khi để đông lạnh, dung dịch rã đông ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc 7 ngày ở nhiệt độ 2 - 8 °C.

Tương kỵ

Không nên dùng dung dịch tiêm natri bicarbonat để pha loãng cefuroxim.

Kháng sinh aminoglycosid (gentamicin, kanamycin, neltimicin, streptomycin, amikacin, tobramycin) tương kỵ với cefuroxim vì vậy không trộn lẫn cefuroxim natri với các kháng sinh này trong bất cứ túi/chai dịch truyền nào đồng thời cũng không truyền đồng thời trên 1 dây truyền dịch hoặc qua 2 dây truyền khác nhau qua vị trí chữ Y.

Filgrastim, fluconazol, protamin, rapacuronium cũng đã được báo cáo là tương kỵ với cefuroxim axetil.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng cấp:

Buồn nôn, nôn, và ỉa chảy. Tuy nhiên, có thể gây phản ứng tăng kích thích thần kinh cơ và co giật, nhất là ở người suy thận.

Xử trí: Cần quan tâm đến khả năng quá liều của nhiều loại thuốc, sự tương tác thuốc và được động học bất thường ở người bệnh.

Bảo vệ đường hô hấp của người bệnh, hỗ trợ thông thoáng khí và truyền dịch. Nếu phát triển các cơn co giật, ngừng ngay sử dụng thuốc; có thể sử dụng liệu pháp chống co giật nếu có chỉ định về lâm sàng. Thảm tách máu có thể loại bỏ thuốc khỏi máu, nhưng phần lớn việc điều trị là hỗ trợ hoặc giải quyết triệu chứng.

Thông tin qui chế

Cefuroxim axetil và cefuroxim natri có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

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

Tên thương mại

Actixim; Aegenroxim 1500; Alaxime; Alfonia Tab.; Alkoxime;

Amphacef; Anikef Sterile; Antinat; Aumax; Auroxetil; Ausecox 500; Axacef; Axef; Axren; Azufox; Bearcef; Bestnats; Bifumax; Biloxim; Bio-dacef; Biofumoksym; Brelmocef; Cadiroxim; Cavumox; Cecopha 500; Cefamet-250; Cefaxil; Ceferaxim 125; Cefirota 500; Cefitoxim; Cefiro-500; Cefogem 750; Cefoprim; Ceftrifil 250; Ceftrime; Cefucap; Cefudex; CefuDHG; Cefuind; Cefuject; Cefules; Cefulife; Cefurich 500; Cefuro-B; Cefurobiotic; Cefurofast; Cefuromid; Cefuros; Cefurovid; Cefurox; Cefuroxxime 500; Cefurxime Inj; Cefusan; Cefustad; Cefxinstandard; Cerorain; Ceuromed; Cevucef 750; Cexifu-500; Cezirnate; Choongwae Cefuroxime; Cizorite; CKD Cefuroxime; Codzurox; Cofucef; Conxime; Curxim; Danaroxime; Dectixal; Denkacef; Derlaxim; Doroxim; Dutifuxim; Efodyl; Emixorat; Enflexia; Etexfraxime; Ezuminnat; Evacef; Farinceft; Farixime; Fiox 500; Firesin; Fosty; Fudcef; Fudtidas; Fulatus; Fumaxsec 125; Furacin; Furocap; Furomarksans; Furonat; Furoxim 750; Fuxemuny; Fuximreta; Fuxito-250; Glanax; Gucabo Inj.; G-Xtil; Hagini; Hazin; Henseki; Honfur; Huonsfuroxime Injection; Huoxime; Hvcefu; Hwaxim Inj.; I.P. Zinab; Ilaming; Iljincefuroxime; Inbionetceftil; Incenat; Izrnate; Jefrexomin Tab.; Joeton; Kaderox-250; Kbfxroxime; Kdxene; Kefstar; Kefurox; Kefuroxil 250; Kfur; Klocef; Kozoxime Inj.; Kyongbo Cefuroxime Inj.; Kyseroxin; Lexibcure; Lydixom; Mafuxacin; Maxcef; Maxetil-250; Maxinate 250; Medaxetine; Medicef; Mefucef; Mextil; Micrex; Midancef; Multisef; Negacef; Nelabocin; Neoroxime; Newfozexim Inj.; Newtiroxim Inj; Nilbac 250; Ninzats; Noruxime; Novilix 1500; Optiroxim; Oralfuxim; Orifix 250; Orifuro; Otamid; Peletinat; Penturox 250; Phazinat; Philfuroxim; pms-Zanimex; Pulracef -500; Pulracef-CV 500; Quincef; Rapcizen; Reetac CombiPack; Ribotacin; Ridonate; Rifurox 250; Rigocef; Robcenat; Rofucef-500; Rofuoxime; Rogam Inj; Roxincef; Rucedol 250; Samchundangroxime ; Sancefur; Sanfocef; Sanoxetil; Saviroxim; Scocef; Scroxim; Sencef; Serofur Inj.; Shincef; Shutifen; Simrok inj.; Snelzol Inj.; SP Cefuroxime; Spizef; Sulperole; Sunrox 750; Taforoxim; Tasurex inj.; Tamecef; Tamifuxim; Tarsime; Tekeden; Tinadro; Topoxime; Tozep; Trafuxim; Travinat; Trexatil; Unexon; Unisofuxime Inj.; Uroxime-750; Vaironat; Vanmenol; Via-Roxime; Viciroxim; VIDFU; Vinaflam; Vinecef-500; Vitaroxima; Vudu-cefuroxim; Vupu; Vynat; Widxim; Wonfuroxime; Ximloma; Xorim; Xorimax; Yuyuxim; Zalrinat; Zamotix; Zaniat; Zanimex; Zanimex-Dobfar; Zamite; Zasinat; Zenatop; Zencef; Zentonacef; Zibut; Zidocat; Zidunat; Zil mate; Zinacef; Zincap; Zinceftil; Zinextra; Zinfast; Zinmax-Domesco; Zinnat; Zisnaxime; Zosu; Zoxtil; Zyroxime 750.

CELECOXIB

Tên chung quốc tế: Celecoxib.

Mã ATC: M01AH01, L01XX33.

Loại thuốc: Thuốc chống viêm không steroid úc chế chọn lọc COX-2.

Dạng thuốc và hàm lượng:

Nang: 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Celecoxib là một thuốc chống viêm không steroid, úc chế chọn lọc cyclooxygenase-2 (COX-2), có các tác dụng chống viêm, giảm đau, hạ sốt. Cơ chế tác dụng của celecoxib được coi là úc chế sự tổng hợp prostaglandin, chủ yếu thông qua tác dụng úc chế isoenzym cyclooxygenase-2 (COX-2), dẫn đến làm giảm sự tạo

thành các prostaglandin. Khác với phần lớn các thuốc chống viêm không steroid có trước đây, celecoxib không úc chế isoenzym cyclooxygenase-1 (COX-1) với các nồng độ điều trị ở người. COX-1 là một enzym có ở hầu hết các mô, bạch cầu đơn nhân to và tiêu cầu. COX-1 tham gia vào tạo cục máu đông (như thúc đẩy tiểu cầu ngưng tập) duy trì hàng rào niêm mạc dạ dày và chức năng thận (như duy trì tưới máu thận). Do không úc chế COX-1 nên celecoxib ít có nguy cơ gây các tác dụng phụ (thí dụ xuất huyết, viêm loét dạ dày, kéo dài thời gian chảy máu), nhưng có thể gây các tác dụng phụ ở thận tương tự như các thuốc chống viêm không steroid khác. Celecoxib có thể làm tăng nguy cơ huyết khối mạch máu ở một số bệnh nhân vì thuốc úc chế tổng hợp prostaglandin (một chất kháng huyết khối) và không tác động đến thromboxan A2 (một chất dễ gây huyết khối). Ngoài ra, celecoxib còn có thể ngăn chặn tăng sinh tế bào ung thư đại tràng và làm giảm kích thước polyp đại trực tràng.

Dược động học

Hấp thu: Celecoxib hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Uống celecoxib với thức ăn có nhiều chất béo làm chậm thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương so với uống lúc đói khoảng 1 - 2 giờ và làm tăng 10 - 20% AUC. Có thể dùng celecoxib khi ăn hoặc xa các bữa ăn.

Nồng độ đỉnh trong huyết tương của thuốc thường đạt ở 3 giờ sau khi uống một liều duy nhất 200 mg lúc đói và trung bình bằng 705 nanogram/ml. Nồng độ thuốc ở trạng thái ổn định trong huyết tương đạt được trong vòng 5 ngày; không thấy có tích luỹ. Ở người cao tuổi trên 65 tuổi, nồng độ đỉnh trong huyết tương và AUC tăng 40 và 50%, tương ứng, so với người trẻ; AUC của celecoxib ở trạng thái ổn định tăng 40 hoặc 180% ở người suy gan nhẹ hoặc vừa, tương ứng, và giảm 40% ở người suy thận mạn tính (tốc độ lọc cầu thận 35 - 60 ml/phút) so với ở người bình thường.

Phân bố: Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định khoảng 400 lít (khoảng 7,14 lít/kg) như vậy thuốc phân bố nhiều vào mô. Ở nồng độ điều trị trong huyết tương, 97% celecoxib gắn với protein huyết tương. Celecoxid có khả năng phân bố vào sữa mẹ.

Chuyển hóa: Celecoxib được chuyển hóa chủ yếu trong gan bởi isoenzym CYP₄₅₀ 2C9 thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính dược lý như các thuốc úc chế enzym COX-1 và COX-2.

Thải trừ: Nửa đời thải trừ trong huyết tương của celecoxib sau khi uống lúc đói là 11 giờ và hệ số thanh thải trong huyết tương khoảng 500 ml/phút. Nửa đời của thuốc kéo dài ở người suy thận là 13,1 giờ và suy gan là 11 giờ hoặc 13,1 giờ. Celecoxib thải trừ khoảng 27% trong nước tiểu và 57% trong phân, dưới 3% liều được thải trừ không thay đổi.

Chỉ định

Điều trị triệu chứng thoái hóa khớp ở người lớn.

Điều trị triệu chứng viêm khớp dạng thấp ở người lớn.

Điều trị hỗ trợ để làm giảm số lượng polyp trong liệu pháp thông thường điều trị bệnh polyp dạng tuyến đại - trực tràng có tính gia đình.

Điều trị đau cấp, kể cả đau sau phẫu thuật, nhổ răng.

Điều trị thống kinh nguyên phát.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với celecoxib, sulfonamid.

Viêm loét dạ dày tá tràng tiền triển hoặc chảy máu dạ dày ruột.

Bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim, bệnh mạch ngoại biên, bệnh mạch não.

Suy tim sung huyết độ II - IV theo phân loại NYHA.

Suy thận nặng ($\text{Cl}_{\text{cr}} < 30 \text{ ml/phút}$).

Suy gan nặng (albumin huyết tương dưới 25 g/l hoặc điểm Child-Pugh ≥ 10).

Bệnh viêm ruột (bệnh Crohn, viêm loét đại tràng).

Tiền sử bị hen, mày đay hoặc các phản ứng kiếu dị ứng khác sau khi dùng aspirin hoặc các thuốc chống viêm không steroid khác. Đã có báo cáo về các phản ứng kiếu phản vệ nặng, đôi khi gây chết, với các thuốc chống viêm không steroid ở những người bệnh này.

Không dùng giảm đau trong thời gian ghép nối tắt động mạch vành.

Thận trọng

Người có tiền sử loét dạ dày tá tràng, hoặc chảy máu đường tiêu hóa, mặc dù thuốc được coi là không gây tai biến đường tiêu hóa do ức chế chọn lọc COX-2.

Người có tiền sử hen, dị ứng khi dùng aspirin hoặc một thuốc chống viêm không steroid vì có thể xảy ra sốc phản vệ.

Người cao tuổi, suy nhược vì dễ gây chảy máu đường tiêu hóa và thường chức năng thận bị suy giảm do tuổi.

Celecoxib có thể gây độc cho thận, nhất là khi duy trì lưu lượng máu qua thận phải cần đến prostaglandin thận hỗ trợ. Cần rất thận trọng dùng celecoxib cho những người bệnh có nguy cơ cao như suy tim, suy thận hoặc suy gan.

Người bị phù, giữ nước (như suy tim, thận) vì thuốc gây ứ dịch, làm bệnh nặng lên.

Người bị mất nước ngoài tế bào (do dùng thuốc lợi tiểu mạnh). Cần phải điều trị tình trạng mất nước trước khi dùng celecoxib.

Vì chưa rõ celecoxib có làm giảm nguy cơ ung thư đại - trực tràng liên quan đến bệnh polyp dạng tuyến đại - trực tràng có tính chất gia đình hay không, cho nên vẫn phải tiếp tục chăm sóc bệnh này như thường lệ, nghĩa là phải theo dõi nội soi, cắt bỏ đại - trực tràng dự phòng khi cần. Ngoài ra, cần theo dõi nguy cơ biến chứng tim mạch (nhồi máu cơ tim, thiếu máu cơ tim cục bộ). Celecoxib không có hoạt tính nội tại kháng tiểu cầu và như vậy không bảo vệ được các tai biến do thiếu máu cơ tim, nhất là nếu dùng liều cao kéo dài (400 - 800 mg/ngày).

Thời kỳ mang thai

Cho tới nay, chưa có các nghiên cứu đầy đủ về celecoxib ở phụ nữ mang thai. Tuy nhiên các nghiên cứu độc tính trên thai nhi thô với liều 150 mg/kg/ngày cho thấy tăng tỷ lệ khuyết tật vách ngăn tâm thất và bất thường ở các xương sườn thai nhi. Vì vậy, chỉ nên dùng celecoxib cho phụ nữ mang thai khi lợi ích cao hơn nguy cơ có thể xảy ra đối với thai. Đặc biệt, không dùng celecoxib ở 3 tháng cuối của thai kỳ, vì các chất ức chế tổng hợp prostaglandin có thể có tác dụng xấu trên hệ tim mạch của thai.

Thời kỳ cho con bú

Celecoxib được thải trừ qua sữa mẹ ở chuột nuôi con, nồng độ tương tự như trong huyết tương. Tuy nhiên ở người, vẫn chưa có bằng chứng thuốc có phân bố vào sữa mẹ hay không. Do celecoxib có thể có ADR nghiêm trọng ở trẻ nhỏ bú sữa mẹ, cần cân nhắc lợi/ hại hoặc ngừng cho bú, hoặc ngừng dùng celecoxib cho mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR của celecoxib ở liều thường dùng nói chung nhẹ và có liên quan chủ yếu đến đường tiêu hóa. ADR khiến phải ngừng dùng thuốc nhiều nhất gồm: Khó tiêu, đau bụng. Khoảng 7,1% người bệnh dùng celecoxib phải ngừng dùng thuốc vì ADR so với 6,1% người bệnh dùng placebo phải ngừng.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Đau bụng, ợ chẩy, khó tiêu, đầy hơi, buồn nôn.

Hô hấp: Viêm họng, viêm mũi, viêm xoang, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên.

KTKW: Mất ngủ, chóng mặt, đau đầu.

Tim mạch: Tăng huyết áp, nhồi máu cơ tim.

Da: Ban.

Chung: Đau lưng, các triệu chứng giống cúm, phù ngoại biên.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Tim mạch: Ngất, suy tim sung huyết, rung thắt, nghẽn mạch phổi, tai biến mạch máu não, hoại tử ngoại biên, viêm tĩnh mạch huyết khối, viêm mạch.

Tiêu hóa: Tắc ruột, thủng ruột, chảy máu đường tiêu hóa, viêm đại tràng chảy máu, thủng thực quản, viêm tụy, tắc ruột.

Gan mật: Bệnh sỏi mật, viêm gan, vàng da, suy gan.

Huyết học: Giảm lượng tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu không tái tạo, giảm toàn thể huyết cầu, giảm bạch cầu.

Chuyển hoá: Giảm glucose huyết.

KTKW: Mất điều hoà, hoang tưởng tự sát.

Thận: Suy thận cấp, viêm thận kẽ.

Da: Ban đỏ đa dạng, viêm da tróc, hội chứng Stevens-Johnson.

Chung: Nhiễm khuẩn, chết đột ngột, phản ứng kiếu phản vệ, phù mạch.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu có biểu hiện độc hại thận trong khi điều trị celecoxib, cần phải ngừng thuốc, thường chức năng thận sẽ trở về mức trước điều trị sau khi ngừng điều trị thuốc.

Test gan có thể tăng (gấp 3 lần mức bình thường ở giới hạn cao). Sự tăng này có thể tiến triển, hoặc không thay đổi hoặc chỉ tạm thời trong một thời gian khi tiếp tục điều trị. Nhưng nếu có biểu hiện nặng của viêm gan (vàng da, biểu hiện suy gan...) phải ngừng ngay thuốc.

Nói chung, khi dùng với liều thông thường và ngắn ngày, celecoxib dung nạp tốt.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Nuốt cả nang thuốc với nước. Nếu không được, có thể hòa với nước hoặc dịch hoa quả rồi uống ngay vào bữa ăn hoặc xa bữa ăn. Dùng liều thấp nhất có hiệu quả và trong thời gian ngắn nhất phù hợp với mục đích điều trị. Nếu dùng liều 200 mg, ngày 2 lần, có thể uống không cần chú ý đến bữa ăn. Nếu dùng liều cao hơn (400 mg, ngày 2 lần), phải uống với thức ăn để cải thiện hấp thu.

Liều lượng:

Thoái hóa xương - khớp: Liều thông thường: 200 mg/ngày, uống 1 lần hoặc chia làm 2 liều bằng nhau. Liều cao hơn không có hiệu quả hơn.

Viêm khớp dạng thấp: Người lớn, liều thông thường: 100 - 200 mg/lần, ngày uống 2 lần, liều cao hơn không có tác dụng tốt hơn. Trẻ em 10 - 25 kg, liều 50 mg/lần, ngày 2 lần; Trẻ > 25 kg, liều 100 mg/lần, ngày 2 lần.

Viêm cột sống dính khớp ở người lớn: Ngày 200 mg, uống 1 lần hoặc chia 2 lần. Nếu sau 6 tuần không có đáp ứng, liều có thể tăng lên 400 mg/ngày. Nếu sau 6 tuần không có đáp ứng, phải chuyển sang thuốc khác.

Polyp đại - trực tràng: Liều 400 mg/lần, ngày uống 2 lần. Theo nhà sản xuất, độ an toàn và hiệu quả của liều pháp trên 6 tháng chưa được nghiên cứu.

Đau nói chung và thống kinh: Liều thông thường ở người lớn: 400 mg, uống 1 lần, tiếp theo 200 mg nếu cần, trong ngày đầu. Để tiếp tục giảm đau, có thể cho liều 200 mg/lần, ngày uống 2 lần, nếu cần.

Người cao tuổi: Trên 65 tuổi, không cần điều chỉnh liều, mặc dù nồng độ thuốc tăng trong huyết tương. Tuy nhiên, đối với người cao tuổi có trọng lượng cơ thể dưới 50 kg, phải dùng liều khuyến cáo thấp nhất khi bắt đầu điều trị.

Suy thận: Chưa được nghiên cứu và không khuyến cáo dùng cho người suy thận. Nếu cần thiết phải dùng celecoxib cho người suy

thận nặng, phải giám sát cẩn thận chức năng thận. Nhà sản xuất không có khuyến cáo đặc biệt nào về điều chỉnh liều cho người suy thận mạn.

Suy gan: Chưa được nghiên cứu. Theo nhà sản xuất, không được dùng cho người bệnh suy gan nặng. Đối với suy gan vừa, nhà sản xuất khuyến cáo giảm liều khoảng 50%.

Tương tác thuốc

Chung: Chuyển hóa của celecoxib qua trung gian cytochrom P₄₅₀2C9 trong gan. Sử dụng đồng thời celecoxib với các thuốc có tác dụng ức chế enzym này có thể ảnh hưởng đến được động học của celecoxib, nên phải thận trọng khi dùng đồng thời các thuốc này. Ngoài ra, celecoxib cũng ức chế cytochrom P₄₅₀2D6. Do đó có khả năng tương tác giữa celecoxib và các thuốc được chuyển hóa bởi P₄₅₀2D6.

Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin: Các thuốc chống viêm không steroid có thể làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin. Cần chú ý đến tương tác này khi dùng celecoxib đồng thời với các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin.

Thuốc lợi tiểu: Các thuốc chống viêm không steroid có thể làm giảm tác dụng tăng bài tiết natri niệu của furosemid và thiazid ở một số bệnh nhân, có thể do ức chế tổng hợp prostaglandin và nguy cơ suy thận có thể gia tăng.

Aspirin: Mặc dù có thể dùng celecoxib cùng với liều thấp aspirin, việc sử dụng đồng thời hai thuốc chống viêm không steroid này có thể dẫn đến tăng tỷ lệ loét đường tiêu hóa hoặc các biến chứng khác, so với việc dùng celecoxib riêng rẽ. Vì không có tác dụng kháng tiêu chảy, celecoxib không phải là chất thay thế aspirin đối với việc dự phòng bệnh tim mạch.

Fluconazol: Dùng đồng thời celecoxib với fluconazol có thể dẫn đến tăng kè nồng độ huyết tương của celecoxib. Tương tác được động học này có vẻ do fluconazol ức chế isoenzym P₄₅₀2C9 có liên quan với sự chuyển hóa celecoxib. Nên bắt đầu điều trị celecoxib với liều khuyên dùng thấp nhất ở người bệnh dùng fluconazol đồng thời.

Lithi: Celecoxib có thể làm giảm sự thanh thải qua thận của lithi, điều này dẫn đến tăng nồng độ lithi trong huyết tương. Cần theo dõi chặt chẽ người bệnh dùng đồng thời lithi và celecoxib về các dấu hiệu độc của lithi và cần điều chỉnh liều cho phù hợp khi bắt đầu hoặc ngừng dùng celecoxib.

Warfarin: Các biến chứng chảy máu kết hợp với tăng thời gian prothrombin đã xảy ra ở một số người bệnh (chủ yếu người cao tuổi) khi dùng celecoxib đồng thời với warfarin. Do đó, cần theo dõi các xét nghiệm về đông máu như thời gian prothrombin, đặc biệt trong mấy ngày đầu sau khi bắt đầu hoặc thay đổi liệu pháp, vì các người bệnh này có nguy cơ biến chứng chảy máu cao.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng:

Quá liều các thuốc chống viêm không steroid có thể gây ngủ lịm, ngủ lờ mơ, buồn nôn, nôn, và đau vùng thượng vị; các biểu hiện này thường phục hồi với việc điều trị nâng đỡ. Cũng xảy ra chảy máu đường tiêu hoá. Các biểu hiện xảy ra hiêm hơn là tăng huyết áp, suy thận cấp, ức chế hô hấp và hôn mê. Các phản ứng kiêu phản vệ đã được thông báo với liều điều trị của thuốc chống viêm không steroid và có thể xảy ra khi quá liều.

Xử trí:

Điều trị quá liều thuốc chống viêm không steroid bao gồm điều

trị triệu chứng và nâng đỡ; không có thuốc giải độc đặc hiệu đối với thuốc chống viêm không steroid. Trong 4 giờ đầu sau dùng quá liều, liệu pháp gây nôn và/hoặc cho than hoạt (60 - 100 g cho người lớn, hoặc 1 - 2 g/kg cho trẻ em), và/hoặc một thuốc tẩy thải thầu có thể có ích đối với những người bệnh đã có biểu hiện bệnh lý hoặc đã uống một lượng thuốc quá lớn. Không biết celecoxib có loại được bằng thải tách máu hay không, nhưng thuốc gắn vào protein với tỷ lệ cao gợi ý sử dụng các biện pháp bài niệu cưỡng bức, kiềm hóa nước tiểu, thải tách máu, hoặc truyền máu có thể không có hiệu quả loại bỏ lượng lớn celecoxib khỏi cơ thể.

Thông tin quy chế

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

Tên thương mại

Agcel; Agilecox; Aldoric; Aldoric fort; Armeccob; Artose; Asectores; Axocexib; Beroxib; Bicele; Bivicox; B-Nagen; Cadicelox; Cecovic; Cecoxibe; Cefalox; Celcoxx; Celebid; Celebrex; Celedol; Celenova; Celesta; Celetop; Celicox 100; Celix; Celosti; Cenicorex; Cenmopen; Cenoxib; Cepofort; Cilavef; Cilexid; Cobnid -NIC; Cofidec; Conoges; Coxib; Coxirich 200; Coxlec; Coxnis; Coxwin; Deconex; Devitoc; Dolcel 200; Dolcelox; Dolumixib ; Doparexib ; Doresyl; Dorsiflex; Drofime; Dymazol; Efticele; Ezelex; Flacoxto; Fuxicure; Geofleco 200; Gracox; Hacip; Ikocox; Incerex; Juvecox 200; Locobile; Lowxib-200; Markoxib; Mibecerex; Micro Celecoxib; Neordac; Ostecox; Panalcox; Pentoxib; Rawximcin; Recosan; Revibra; Rheumac; Sagacoxib; Sarinex; Savi Celecoxib; Secnipro; Secnipro 200; Selecrap 200; Tocetam; Uznar; Vicoxib; Vpcroxcef; Zycel.

CETIRIZIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Cetirizine hydrochloride.

Mã ATC: R06AE07.

Loại thuốc: Kháng histamin; đối kháng thụ thể H₁.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 5 mg, 10 mg; Viên nén nhai: 5 mg, 10 mg.

Dung dịch: 5 mg/5 ml.

Viên nén 5 mg kết hợp với 120 mg pseudoephedrin hydroclorid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cetirizin là dẫn chất của piperazin và là chất chuyển hóa của hydroxyzin. Cetirizin có tác dụng đối kháng mạnh và chọn lọc ở thụ thể H₁ ngoại vi, nhưng hầu như không có tác dụng đến các thụ thể khác, do vậy hầu như không có tác dụng đối kháng acetylcholin và không có tác dụng đối kháng serotonin. Cetirizin ức chế giai đoạn sớm của phản ứng dị ứng qua trung gian histamin và cũng làm giảm sự di dời của các tế bào viêm và giảm giải phóng các chất trung gian ở giai đoạn muộn của phản ứng dị ứng.

Tính phân cực của cetirizin tăng so với hydroxyzin nên phân bố của thuốc vào hệ TKTW giảm và ít tác động lên TKTW so với các thuốc kháng histamin thế hệ thứ nhất (diphenhydramin, hydroxyzin) nên ít gây buồn ngủ. Tuy nhiên, tỷ lệ người bệnh dùng cetirizin có tác dụng không mong muốn như ngủ gà lại cao hơn so với người bệnh dùng các thuốc kháng histamin thế hệ hai khác như loratadin.

Dạng kết hợp của cetirizin và pseudoephedrin hydroclorid được dùng để điều trị viêm mũi dị ứng dai dẳng ở người lớn và trẻ em trên 12 tuổi.

Dược động học

Thuốc hấp thu nhanh sau khi uống. Nồng độ đỉnh đo ở trạng thái

cân bằng ở mức 0,3 microgam/ml, đạt được sau ($1,0 \pm 0,5$) giờ. Sinh khả dụng đường uống không thay đổi khi dùng thuốc cùng với thức ăn. Thể tích phân bố biểu kiến là 0,50 lít/kg. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương là 90 - 96 %.

Khoảng 2/3 liều dùng được bài xuất dưới dạng không đổi qua nước tiểu. Nửa đời thải trừ huyết tương khoảng 10 giờ. Cetirizin có động học tuyến tính ở khoảng liều 5 - 60 mg.

Thuốc vào sữa mẹ, nhưng hầu như không qua hàng rào máu - não.

Chỉ định

Cetirizin được chỉ định trong điều trị triệu chứng viêm mũi dị ứng dai dẳng, viêm mũi dị ứng theo mùa, mày đay mạn tính vô căn; viêm kết mạc dị ứng.

Chống chỉ định

Những người có tiền sử dị ứng với cetirizin, với hydroxyzin hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Suy thận giai đoạn cuối ($\text{Cl}_{\text{cr}} < 10 \text{ ml/phút}$).

Thận trọng

Cần phải điều chỉnh liều ở người suy thận vừa hoặc nặng và người đang thẩm phân thận nhân tạo.

Cần điều chỉnh liều ở người suy gan.

Ở một số người bệnh sử dụng cetirizin có hiện tượng ngứa gà, do vậy nên thận trọng khi lái xe, hoặc vận hành máy, vì dễ gây nguy hiểm. Tránh dùng đồng thời cetirizin với rượu và các thuốc ức chế thần kinh trung ương, vì làm tăng thêm tác dụng của các thuốc này.

Thời kỳ mang thai

Tuy cetirizin không gây quái thai ở động vật, nhưng chưa có những nghiên cứu đầy đủ trên người mang thai, cho nên không nên dùng thuốc khi có thai.

Thời kỳ cho con bú

Cetirizin bài tiết qua sữa, vì vậy tránh không cho con bú khi người mẹ dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Hay gặp nhất là hiện tượng ngứa gà. Tỉ lệ gặp ADR phụ thuộc vào liều dùng.

Ngoài ra thuốc còn gây mệt mỏi, khô miệng, viêm họng, chóng mặt, nhức đầu, buồn nôn.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Chán ăn hoặc tăng thèm ăn, bí tiêu, đờ bừng, tăng tiết nước bọt.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thiểu máu tan máu, giảm tiêu cầu, hạ huyết áp nặng, choáng phản vệ, viêm gan, ứ mật, viêm cầu thận.

Liều lượng và cách dùng

Cetirizin được dùng đường uống. Viên nén dạng kết hợp với pseudoephedrin hydrochlorid phải được nuốt nguyên cả viên mà không được bẻ, nhai hoặc hòa tan. Mặc dù thức ăn có thể làm giảm nồng độ đỉnh trong máu và kéo dài thời gian đạt nồng độ đỉnh, nhưng không ảnh hưởng đến mức hấp thu thuốc, cho nên có thể uống cùng hoặc ngoài bữa ăn.

Người lớn và trẻ em từ 6 tuổi trở lên: 10 mg x 1 lần/ngày hoặc 5 mg x 2 lần/ngày.

Trẻ em 2 - 5 tuổi: 5 mg x 1 lần/ngày hoặc 2,5 mg x 2 lần/ngày.

Trẻ 6 tháng - 2 tuổi: 2,5 mg/lần/ngày. Tối đa, dùng 2,5 mg x 2 lần/ngày ở trẻ trên 12 tháng.

Trẻ dưới 6 tháng tuổi: Không sử dụng.

Suy gan: Liều cần giảm một nửa.

Suy thận: Liều hiệu chỉnh theo Cl_{cr} như bảng sau:

Chức năng thận	Cl_{cr} (ml/phút)	Liều dùng
Bình thường	≥ 80	10 mg x 1 lần/ngày
Suy thận nhẹ	50 - 79	10 mg x 1 lần/ngày
Suy thận vừa	30 - 49	5 mg x 1 lần/ngày
Suy thận nặng	< 30	5 mg cách 2 ngày 1 lần
Suy thận giai đoạn cuối hoặc phải thẩm tách	< 10	chống chỉ định

Tương tác thuốc

Tránh kết hợp với các thuốc ức chế thần kinh trung ương như thuốc an thần, rượu.

Độ thanh thải cetirizin giảm nhẹ khi uống cùng 400 mg theophyllin. Không dùng viên giải phóng chậm kết hợp cetirizin hydrochlorid và pseudoephedrin hydrochlorid ở người bệnh đang dùng hoặc ngừng thuốc IMAO.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Ngứa gà ở người lớn; ở trẻ em có thể bị kích động.

Xử trí: Khi quá liều nghiêm trọng cần gây nôn và rửa dạ dày cùng với các phương pháp hỗ trợ. Đến nay, chưa có thuốc giải độc đặc hiệu.

Thẩm tách máu không có tác dụng trong điều trị quá liều cetirizin.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Alatrol; AlithetaLEN; Alzytex; Antirizin; Arpicet; Axozine; Azaratex; Becohista; Bluecezin; Bluetec; Bogotizin; Celerzin; Cemediz; Cenrez 10; Ceratex; Ceratir Tab.; Cerlergic; Cetazin; Ceteco ceticent 10; Ceteze syrup; Cethista; Cetrigy; Cetrimini; Cetrisoft; Cetrisyn; Cetrizine 10; CeZil; CeZil Fast; CeZil kid; CeZinefast; Citrito; CTZ Tab; Dorotec; Eurocet; Faredinal Tab.; Fasgel Allergy; Hancezin; Highceria; Histamed; Hi-Trol; Hovid Ricam - 10; Kacerin; Lergitec tablet; Medocetinax; Mekozitex 10; Meyerceti; Omacet; Pharmaniaga Cetirizine; pms-Cetirizine 10; Robcetirizin; Roscef; Rotrizin; SaViCertiryl; Sentipec; Tamigin; Tevatrizine; Thezyung; Tirizex; Ukisen; Vardcetin; Daewonrizine; Victalon; Vincezin; Vudu-cetirizin; YKPCertec Tab.; Zilertal; Zinetex; Zinqua; Zinrytec; Zyrrigin; Zyrtec; Zyzocete.

CHYMOTRYPSIN (Alpha-chymotrypsin)

Tên chung quốc tế: Chymotrypsin.

Mã ATC: B06AA04, S01KX01.

Loại thuốc: Enzym thùy phân protein (trợ giúp phẫu thuật).

Dạng thuốc và hàm lượng

Chứa ít nhất 5 microkatal chymotrypsin trong 1 mg. Chứa ít nhất 1 000 đơn vị chymotrypsin USP trong 1 mg, tính theo dạng khô.

Bột chymotrypsin để pha dung dịch dùng trong nhãn khoa: 300 đơn vị USP (catarase). Chymotrypsin vô khuẩn dùng cho mắt, sau khi pha có pH 4,3 - 8,7.

Bột chymotrypsin 5 000 đơn vị USP để pha tiêm.

Viên nén 21 microkatal.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Chymotrypsin là một enzym phân giải protein, được điều chế bằng cách hoạt hóa chymotrypsinogen chiết xuất từ tụy bò. Chymotrypsin đặc biệt cắt các liên kết chuỗi các acid amin thơm (phenylalanin, tyrosin, tryptophan, methionine, norleucin và norvalin), nên đã phân giải các sợi của dây chằng (Zin) treo thủy tinh thể, mà không gây tác hại nặng đến các cấu trúc khác của mắt. Chymotrypsin đã từng được dùng trong phẫu thuật lấy đục thủy tinh thể trong bao ở lứa tuổi từ 20 - 60 tuổi, nhưng hiện nay ít làm vì nhiều biến chứng và có kỹ thuật hiện đại và dụng cụ tinh xảo hơn (cách làm: Lấy đục thủy tinh thể ngoài bao, nhũ tương hóa thủy tinh thể bằng sóng siêu âm và hút). Dung dịch enzym 1 : 5 000 thường có tác dụng trong vòng 2 phút, dung dịch 1 : 10 000 khoảng 4 phút). Chymotrypsin cũng đã được sử dụng để điều trị phù nề do viêm, sau chấn thương, sau phẫu thuật. Thuốc ít có chứng cứ tác dụng chống viêm trong các viêm khác (viêm đường hô hấp, xoang...).

Chỉ định

Chymotrypsin dùng hỗ trợ trong phẫu thuật lấy đục thủy tinh thể trong bao ở người từ 20 - 60 tuổi (do thầy thuốc chuyên khoa chỉ định).

Dùng trong điều trị phù nề sau chấn thương, phẫu thuật, bong.

Chống chỉ định

Quá mẫn với chymotrypsin hoặc bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Thận trọng

Vì khả năng gây mất dịch kính, nên không khuyến cáo dùng chymotrypsin trong phẫu thuật đục nhân mắt ở người bệnh dưới 20 tuổi. Không dùng chymotrypsin cho người bệnh tăng áp suất dịch kính và có vết thương hở hoặc người bệnh đục nhân mắt bẩm sinh.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất của chymotrypsin là tăng nhất thời nhãn áp do các mảnh vụn dây chằng bị tiêu hủy làm tắc mạng bô dây. Dùng trong nhãn khoa, có thể gặp phù giác mạc, viêm nhẹ màng bô đảo.

Chymotrypsin có tính kháng nguyên, nên sau khi tiêm bắp, đôi khi có các phản ứng dị ứng nặng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu nghi bị dị ứng, cần thử phản ứng trước khi tiêm chymotrypsin.

Liều lượng và cách dùng

Trong nhãn khoa: Do thầy thuốc chuyên khoa chỉ định. Phải pha thuốc ngay trước khi dùng, pha theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Thông thường 150 đv/ml tương đương với dung dịch pha loãng 1 : 5 000.

75 đv/ml tương đương với dung dịch pha loãng 1 : 10 000

Điều trị phù nề sau chấn thương, phẫu thuật:

Thuốc mỡ: Bôi thuốc lên vùng bị phù nề, xoa nhẹ để thuốc ngấm, ngày nhiều lần.

Uống (viên 21 microkatal): 2 viên/lần, ngày 3 - 4 lần, uống không nhai. Có thể ngâm dưới lưỡi: 4 - 6 viên/ngày.

Tiêm bắp: 20 microkatal/5 ml ngày tiêm bắp 1 lần.

Quá liều và xử trí

Ở chuột nhắt, chuột cống, thỏ và chó; LD₅₀ = 24 000 - 85 000 đv/kg. Gây chảy máu ở nhiều cơ quan. Ở người chưa thấy báo cáo. Có thể gây sốc phản vệ.

Độ ổn định và bảo quản

Dung dịch chymotrypsin dùng cho mắt phải pha ngay trước khi dùng; phần dung dịch không dùng đến phải loại bỏ. Sau khi pha,

nếu dung dịch chymotrypsin vẫn đặc hoặc có tua thì không được dùng. Tiếp xúc với nhiệt độ cao có thể làm enzym bị hỏng. Không được hấp tiệt trùng chymotrypsin đông khô hoặc các dung dịch đã pha. Bơm tiêm và dụng cụ không được có cồn hoặc các chất khử khuẩn vì có thể gây bất hoạt enzym.

Bảo quản viên nén ở nhiệt độ dưới 25 °C, tránh ánh sáng và ẩm.

Thông tin qui chế

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

CICLOSPORIN (Cyclosporin; cyclosporin A)

Tên chung quốc tế: Ciclosporin.

Mã ATC: L04AD01, S01XA18.

Loại thuốc: Thuốc ức chế miễn dịch.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang chứa chất lỏng: 25 mg; 50 mg; 100 mg.

Nang chứa chất lỏng để làm nhũ tương: 25 mg; 100 mg.

Dung dịch: 100 mg/ml.

Ông tiêm 1 ml, 5 ml dung dịch 50 mg/ml để pha truyền tĩnh mạch.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ciclosporin là một tác nhân ức chế miễn dịch mạnh, có tác dụng đặc hiệu với tế bào lympho, mà chủ yếu là tế bào lympho T. Nó tạo phức hợp với thụ thể protein cyclophilin; phức hợp này gắn kết và ức chế sự hoạt hóa của calcineurin, là giai đoạn quan trọng trong sản sinh các lymphokin, bao gồm cả interleukin-2 và dẫn đến ức chế sự đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Không như các thuốc ức chế miễn dịch độc hại tế bào khác, như cyclophosphamid, ciclosporin ít ảnh hưởng đến tuy xương.

Ciclosporin, thường được dùng với corticoid (hoặc các thuốc ức chế miễn dịch khác) trong ghép cơ quan và mô để phòng thải loại mảnh ghép hoặc ức chế ngự phản ứng thải loại mảnh ghép cho bệnh nhân trước đó đã dùng thuốc ức chế miễn dịch khác.

Nó cũng được dùng để điều trị các thể nặng của: viêm da dị ứng, vảy nến, viêm khớp, mà việc điều trị thông thường không hiệu quả hoặc không thích hợp, và cũng được dùng trong hội chứng thận hư. Ciclosporin cũng đã từng được thử dùng trong một số bệnh, được coi là có yếu tố tự miễn như: thiếu máu không tái tạo, hen, hội chứng Behcet, viêm gan mạn hoạt động, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh nhược cơ nặng, viêm cung mạc hoặc viêm màng bô đảo và các bệnh ngoài da khác.

Dược động học

Hấp thu: Ciclosporin được hấp thu tốt qua đường uống.

Phân bố: Thuốc được phân bố rộng rãi ở các mô và dịch cơ thể như gan, phổi, tụy, nhau thai, sữa mẹ. Thể tích phân bố 4 - 6 lit/kg ở bệnh nhân ghép thận, gan, và tụy (ít hơn ở ghép tim).

Liên kết protein huyết tương: 90 - 98%, phần lớn là lipoprotein.

Chuyển hóa: Ở gan qua CYP3A4, ít nhất có 25 chất chuyển hóa. Sinh khả dụng đường uống: Tùy thuộc vào bệnh nhân và loại ghép (10% ở người lớn ghép gan và 89% ở bệnh nhân ghép thận, trẻ em khoảng 28%). Ciclosporin qua được nhau thai và phân bố vào sữa mẹ.

Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết thanh đường uống là 2 - 6 giờ. Thanh thải của thuốc từ máu qua 2 pha. Nửa đời thải trừ cuối

cùng đường uống là 5 - 20 giờ. Thuốc thanh thải ở trẻ em nhanh hơn người lớn.

Thái trừ chủ yếu qua phân, qua nước tiểu chỉ 6%.

Chỉ định

Phối hợp với corticosteroid để phòng sự thải loại mảnh ghép (mảnh ghép dị loại) thận, gan và tim. Ciclosporin cũng được dùng để phòng sự thải loại ghép tim - phổi và tụy; phòng sự thải loại ghép sau khi ghép tủy xương; và dự phòng phản ứng mảnh ghép chống người nhận.

Điều trị viêm khớp dạng thấp tiến triển nặng khi đáp ứng kém với methotrexat. Có thể dùng ciclosporin kết hợp với methotrexat cho người bị viêm khớp dạng thấp không đỡ khi điều trị bằng methotrexat đơn độc.

Điều trị bệnh vẩy nến mảng lan rộng gây tàn tật khó chữa trị, mà ít nhất một liệu pháp toàn thân (ví dụ methotrexat) đã không có hiệu quả; hoặc những người mà những liệu pháp toàn thân khác bị chống chỉ định hoặc không dung nạp được.

Điều trị hội chứng thận hư do bệnh ở tiêu cầu thận.

Chống chỉ định

Quá mẫn với ciclosporin hoặc bất cứ thành phần nào của dạng thuốc.

Người mắc bệnh viêm khớp dạng thấp và người mắc bệnh vẩy nến có giảm chức năng thận, tăng huyết áp không được kiểm soát, hoặc các bệnh ác tính.

Thận trọng

Chỉ dùng ciclosporin dưới sự giám sát của thầy thuốc có kinh nghiệm về liệu pháp giảm miễn dịch. Việc điều trị khi bắt đầu hoặc mỗi khi có thay đổi lớn trong liệu pháp ciclosporin phải được thực hiện trong bệnh viện có trang bị phương tiện xét nghiệm và hồi sức đầy đủ.

Mặc dù ciclosporin được dùng phối hợp với corticosteroid, không nên dùng ciclosporin đồng thời với những thuốc giảm miễn dịch khác vì tăng nguy cơ nhiễm khuẩn và nguy cơ u lymphô. Vì nguy cơ phản vệ, chỉ truyền tĩnh mạch ciclosporin cho người bệnh không dung nạp dạng thuốc uống. Phải theo dõi cẩn thận biểu hiện dị ứng ở người được truyền tĩnh mạch ciclosporin. Khi truyền tĩnh mạch ciclosporin, phải sẵn sàng trợ giúp hô hấp, các biện pháp hồi sức khác và các thuốc để điều trị phản vệ.

Khi cần thiết (ví dụ, khi khả năng hấp thu thuốc uống thay đổi), phải điều chỉnh liều để tránh ngộ độc do nồng độ thuốc cao trong máu hoặc huyết tương, hoặc dự phòng sự thải loại mảnh ghép có thể xảy ra do nồng độ thuốc thấp. Việc theo dõi nồng độ ciclosporin trong máu hoặc huyết tương đặc biệt quan trọng ở những người được ghép gan đồng loại, vì sự hấp thu thuốc ở những người này có thể thất thường.

Thời kỳ mang thai

Ciclosporin qua nhau thai. Chưa có công trình nghiên cứu đầy đủ và có kiểm chứng tốt về dùng ciclosporin cho phụ nữ mang thai. Chỉ dùng ciclosporin trong thời kỳ mang thai khi lợi ích dự kiến trội hơn nguy cơ có thể xảy ra với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Ciclosporin được phân bố trong sữa. Vì có thể có tác dụng bất lợi nghiêm trọng với trẻ bú sữa mẹ, tránh không cho con bú khi người mẹ đang dùng ciclosporin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR thường gặp và quan trọng về lâm sàng nhất của ciclosporin là gây độc cho thận.

Thường gặp, ADR >1/100

Tim mạch: Tăng huyết áp.

Da: Rậm lông, trứng cá.

Tiêu hóa: Phì đại lợi, khó chịu ở bụng, buồn nôn, nôn.

Thần kinh - cơ và xương: Run, co cứng cơ chân.

Thận: Độc hại thận.

Hệ thần kinh trung ương: Co giật, nhức đầu.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100

Tim mạch: Hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, cảm giác ám, đờ bừng.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng kali huyết, giảm magnesi huyết, tăng acid uric huyết.

Tiêu hóa: Viêm tụy.

Gan: Độc hại gan.

Thần kinh - cơ và xương: Viêm cơ, dị cảm.

Hô hấp: Suy hô hấp, viêm xoang.

Khác: Phản vệ, tăng nguy cơ nhiễm khuẩn, và nhạy cảm với nhiệt độ quá cao hoặc quá thấp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi có tác dụng độc hại thận, giảm dần liều cyclosporin và theo dõi cẩn thận người bệnh trong nhiều ngày tới nhiều tuần. Khi người bệnh không đáp ứng, dù đã chỉnh liều và đã loại trừ khả năng mảnh ghép bị thải loại, cần xem xét việc chuyển từ điều trị bằng cyclosporin sang các thuốc giảm miễn dịch khác. Khi bị tăng huyết áp do liệu pháp cyclosporin, cần giảm liều và/hoặc dùng thuốc chống tăng huyết áp. Khi thấy run, rậm lông, và tác dụng độc hại gan, cần phải giảm liều. Để giảm nguy cơ tăng sản lợi do cyclosporin, cần duy trì làm vệ sinh miệng cẩn thận trước và sau khi ghép.

Trong khi truyền tĩnh mạch cyclosporin, nếu phản vệ xảy ra, phải ngừng truyền tĩnh mạch cyclosporin ngay lập tức và áp dụng liệu pháp thích hợp (ví dụ, dùng adrenalin, oxy) theo chỉ định.

Nếu xảy ra thải loại mảnh ghép thận, khó khắc phục và không đáp ứng với liệu pháp dùng corticosteroid và kháng thể đơn dòng, thì tốt hơn là chuyển sang liệu pháp giảm miễn dịch khác hoặc để cho thận ghép bị thải loại và lấy đi, thay vì tăng liều cyclosporin tới mức quá cao để cố khắc phục sự thải loại mảnh ghép.

Liều lượng và cách dùng

Xác định liều cyclosporin cho từng cá nhân; điều quan trọng là theo dõi nồng độ cyclosporin trong máu hoặc huyết tương để xác định liều. Cyclosporin được dùng uống dưới dạng thông thường hoặc dạng nhũ tương, hoặc được truyền tĩnh mạch. Dạng thông thường và dạng nhũ tương không tương đương về sinh khả dụng và không được dùng thay đổi cho nhau mà không có sự giám sát của thầy thuốc. Phải dùng dạng cyclosporin uống theo một thời gian biểu ổn định trong ngày và sự liên quan với các bữa ăn.

Dịch thuốc có thể hòa với sữa hoặc dịch quả (không dùng nước ép bưởi) ngay trước khi uống để cho dễ uống.

Dự phòng sự thải loại mảnh ghép: Liều uống bắt đầu thường dùng: 10 - 15 mg/kg, uống một lần, 4 - 12 giờ trước khi ghép, tiếp theo là 10 - 15 mg/kg mỗi ngày trong 1 - 2 tuần sau phẫu thuật, rồi giảm 5% mỗi tuần tới liều duy trì 2 - 6 mg/kg mỗi ngày (theo dõi nồng độ trong máu và chức năng thận để điều chỉnh liều); liều sẽ thấp hơn nếu dùng đồng thời với thuốc giảm miễn dịch khác (ví dụ, corticosteroid).

Ở người không dung nạp cyclosporin uống, có thể truyền tĩnh mạch liều bằng một phần ba (1/3) liều uống, truyền chậm trong 2 - 6 giờ hoặc lâu hơn; thuốc được pha loãng với dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%, từ 5% thành dung dịch từ 0,05 - 0,25%. Để phòng các phản ứng phản vệ, chuyển sang đường uống càng sớm càng tốt.

Để phòng và điều trị bệnh vật ghép chống người nhận: Liều khởi đầu đường truyền tĩnh mạch 3 - 5 mg/kg/ngày, trước khi ghép 1 ngày, rồi tiếp tục tới 2 tuần, rồi chuyển dần sang uống 12,5 mg/kg mỗi ngày trong 3 - 6 tháng, sau đó giảm dần liều

uống, có thể dùng cho tới một năm sau khi ghép (Hoặc ngay từ đầu dùng đường uống thì liều 12,5 - 15 mg/kg/ngày).

Ciclosporin cũng dùng đường hít khi ghép phổi.

Điều trị bệnh vẩy nến: Liều uống: khởi đầu 2,5 mg/kg/ngày. Liều tối đa là 4 mg Liều giảm dần dần tới liều thấp nhất có hiệu quả. Nếu với liều tối đa mà thiếu đáp ứng trong vòng 6 tuần thì phải ngừng điều trị.

Viêm khớp dạng thấp: Liều uống bắt đầu là 2,5 mg/kg mỗi ngày, chia 2 lần, trong thời gian 6 hoặc 8 tuần. Nếu đáp ứng lâm sàng không đủ thì có thể tăng dần lên tối đa là 4 mg/ngày. Nếu sau 3 - 4 tháng mà không có đáp ứng thì phải ngừng điều trị.

Hội chứng thận hư do bệnh ở tiêu cầu thận: Liều khuyến cáo uống chia làm 2 lần trong ngày: Ở người lớn 5 mg/kg/ngày và ở trẻ em 6 mg/kg/ngày khi chức năng thận bình thường, ngoại trừ có protein niệu. Nếu có suy thận, liều ban đầu không được vượt 2,5 mg/kg/ngày. Điều chỉnh liều theo từng người bệnh, phụ thuộc vào protein niệu và creatinin huyết thanh, nhưng không bao giờ được vượt quá liều khuyến cáo.

Liều duy trì: Phải giảm dần đến liều thấp nhất có hiệu quả.

Nếu sau 3 tháng điều trị không có tác dụng, phải ngừng thuốc.

Tương tác thuốc

Nồng độ ciclosporin trong dịch sinh học có thể thay đổi do thuốc hoặc thức ăn (ví dụ, nước ép bưởi) tác dụng trên cytochrom P₄₅₀ 3A (CYP 3A) ở gan. Thuốc làm giảm nồng độ ciclosporin gồm carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifampin, isoniazid. Thuốc làm tăng nồng độ ciclosporin gồm azithromycin, clarithromycin, diltiazem, erythromycin, fluconazole, itraconazole, ketoconazole, nicardipine, verapamil.

Thuốc làm tăng tác dụng độc hại thận của ciclosporin là aminoglycosid, amphotericin B, acyclovir. Dùng đồng thời ciclosporin và lovastatin có thể dẫn đến các tác dụng không mong muốn bao gồm viêm cơ, đau cơ, tiêu hủy cơ vân, suy thận cấp. Dùng đồng thời với nifedipine làm tăng nguy cơ tăng sản lỵ. Dùng đồng thời với thuốc ức chế miễn dịch khác làm tăng nguy cơ u lympho và nhiễm khuẩn.

Độ ổn định và bảo quản

Các dung dịch pha loãng trong glucose 5%, hoặc aminoacid thì bền vững được 72 giờ ở nhiệt độ phòng và chỗ tối, nhưng dung dịch pha loãng với natri clorid 0,9% chỉ bền vững được 8 giờ. Dung dịch ciclosporin uống thông thường được bảo quản trong lọ đựng ban đầu ở nhiệt độ dưới 30 °C và tránh để đông lạnh. Phải sử dụng lọ đựng dung dịch ciclosporin uống thông thường đã mở trong vòng 2 tháng. Dung dịch ciclosporin nồng độ cao để tiêm được bảo quản dưới 30 °C, tránh để đông lạnh và tránh ánh sáng. Nang ciclosporin chứa chất lỏng thông thường được bảo quản trong lọ đựng chính gốc ban đầu ở nhiệt độ dưới 30 °C.

Tương kỵ

Dung môi dầu thầu dầu, polyoxyl hoặc polysorbat-80 để pha các chế phẩm ciclosporin có thể hoà tan chất diethylhexylphthalat (DEHP) từ đó đựng và dây truyền bằng PVC, mà chất DEHP có thể gây ung thư. Hiện thường dùng dung môi là ethanol và/hoặc dầu ngũ cốc.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng:

Quá liều ciclosporin có thể gây những triệu chứng chủ yếu là tác dụng không mong muốn thường gấp ở mức nặng hơn. Có thể xảy ra tác dụng độc hại gan và độc hại thận nhất thời nhưng có thể hết sau khi thải trừ hoặc ngừng thuốc.

Xử trí:

Khi quá liều ciclosporin uống cấp tính, phải làm sạch dạ dày bằng cách gây nôn. Gây nôn có thể có ích cho đến 2 giờ sau khi uống.

Nếu người bệnh hôn mê, có cơn động kinh, hoặc mất phản xạ hầu, có thể rửa dạ dày nếu có sẵn phương tiện để phòng tránh người bệnh hít phải chất thải từ dạ dày. Tiền hành điều trị hồi sức và triệu chứng. Thảm tách máu không làm tăng thải trừ ciclosporin. Khi xảy ra quá liều ciclosporin, ngừng thuốc trong vài ngày, hoặc bắt đầu điều trị với ciclosporin cách ngày cho tới khi người bệnh ổn định.

Thông tin qui chế

Ciclosporin 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

Paolorin; Sandimmun; Sandimmun Neoral; Vilosporin.

CIDOFOVIR

Tên chung quốc tế: Cidofovir.

Mã ATC: J05AB12.

Loại thuốc: Thuốc kháng virus.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc nước dùng để pha với dung dịch truyền tĩnh mạch 75 mg/ml, lọ 5 ml dùng một lần.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cidofovir là chất tương tự cytidine, có tác dụng kháng *Cytomegalovirus* ở người *in vitro* và *in vivo*, có thể có tác dụng lên cả các chủng *Cytomegalovirus* kháng ganciclovir. Thuốc có tác dụng chống sự sao chép của virus do ức chế chọn lọc tổng hợp DNA của virus, làm giảm tốc độ tổng hợp DNA của virus. Trong tế bào, cidofovir được phosphoryl hóa thành cidofovir monophosphate rồi thành cidofovir diphosphate và cidofovir-cholinphosphate. Cidofovir diphosphate có tác dụng ức chế enzym DNA polymerase của virus Herpes typ 1, typ 2 và của *cytomegalovirus* ở nồng độ thấp hơn nồng độ cần thiết để ức chế DNA polymerase alpha, beta, gamma ở tế bào người từ 8 - 600 lần. Khác với ganciclovir, chuyển hóa của cidofovir không phụ thuộc vào enzym (được phosphoryl hóa nhờ kinase của tế bào người). Vì không phụ thuộc vào enzym của virus nên thuốc có thể còn có tác dụng đối với virus kháng aciclovir và foscarnet. *In vitro* đã thấy có kháng chéo với ganciclovir. Trên động vật, cidofovir gây ung thư và độc lên phôi.

Dược động học:

Sau khi truyền 5 mg/kg cidofovir trong 1 giờ (có dùng với probenecid uống), nồng độ trung bình trong máu là $19,6 \pm 7,18$ microgam/ml. Thể tích phân bố là 0,54 lít/kg. Chỉ có khoảng 6% thuốc gắn vào protein trong máu. Thuốc vào dịch não tủy không đáng kể. Nửa đời đào thải huyết tương là khoảng 2,6 giờ. Nửa đời các chất chuyển hóa của thuốc dài nên thuốc có tác dụng lâu: nửa đời của cidofovir diphosphate trong tế bào là 17 - 65 giờ, của cholin phosphate là 87 giờ. Bởi vậy cidofovir được dùng tuần 1 lần hoặc 2 tuần 1 lần.

Cidofovir chủ yếu được lọc ở cầu thận và bài tiết qua ống thận dưới dạng không thay đổi. Ở người bệnh có chức năng thận bình thường, trong vòng 24 giờ có 80 - 100% lượng thuốc được truyền xuất hiện trong nước tiểu dưới dạng không thay đổi. Không tìm thấy chất chuyển hóa nào trong huyết thanh và trong nước tiểu người bệnh.

Chỉ định

Điều trị viêm võng mạc do *Cytomegalovirus* ở người bệnh mắc hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phai (AIDS) và không bị suy

thận. Do còn thiếu kinh nghiệm sử dụng nên chỉ dùng khi không có phương pháp điều trị phù hợp khác. Độ an toàn và hiệu quả của cidofovir chưa được xác định đối với các nhiễm *Cytomegalovirus* khác (như viêm phổi, viêm đường tiêu hóa), bệnh *Cytomegalovirus* bẩm sinh hay sơ sinh hoặc bệnh ở người không mắc HIV.

Cidofovir chỉ được chỉ định dùng khi các thuốc khác không thích hợp (có chống chỉ định). Các thuốc này chỉ có tác dụng làm giảm nhẹ triệu chứng và phòng ngừa mù lòa chứ không có tác dụng chữa khỏi bệnh. Hơn nữa, các thuốc lại rất độc, có tác dụng hạn chế và rất đắt tiền nên không được Tổ chức Y tế thế giới xếp vào loại thuốc thiết yếu.

Điều trị tai biến do vắc xin đậu mùa và điều trị bệnh đậu mùa (trong trường hợp bệnh này tái xuất hiện).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với cidofovir hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Mẫn cảm với probenecid hoặc các thuốc chứa sulfamid.

Trẻ em dưới 16 tuổi.

Phụ nữ mang thai.

Phụ nữ đang cho con bú.

Suy thận: Creatinin huyết trên 133 micromol/lít (hay 1,5 mg/100 ml) hoặc hệ số thanh thải creatinin dưới 0,92 ml/giây (hay 55 ml/phút) hoặc protein niệu ≥ 100 mg/100 ml (≥ 2).

Người đang dùng thuốc có tiềm năng gây độc cho thận (phải ngừng thuốc có tiềm năng độc với thận ít nhất 7 ngày trước khi dùng cidofovir).

Không tiêm trực tiếp vào trong nhãm cầu.

Thận trọng

Định lượng creatinin huyết và protein niệu trước lúc dùng mỗi liều thuốc. Người bệnh cần được kiểm tra creatinin huyết và protein niệu, đếm bạch cầu trung tính trong vòng 24 giờ trước mỗi liều. Nếu chức năng thận giảm (creatinin huyết cao tới 300 - 400 microgam/100 ml trên trị số ban đầu) phải ngừng dùng hoặc phải giảm liều.

Người cao tuổi (trên 60 tuổi): Cần đánh giá chức năng thận trước khi dùng thuốc vì chức năng thận giảm.

Dùng phối hợp với probenecid và truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9% để giảm thiểu độc tính của thuốc trên thận. Nếu không dùng được probenecid do mẫn cảm thì cũng chống chỉ định với cidofovir.

Không tiêm trực tiếp vào trong nhãm cầu (vì làm giảm mạnh nhãm áp và gây rối loạn thị giác).

Thận trọng khi dùng cho người bệnh bị đái tháo đường (do cidofovir có thể làm giảm nhãm áp).

Thuốc có thể gây giảm tinh trùng và vô sinh nam.

Cả nam và nữ cần dùng biện pháp tránh thai chắc chắn trong lúc điều trị bằng cidofovir, và thêm 1 tháng (với nữ), 3 tháng (với nam) sau khi đã ngừng dùng thuốc.

Thời kỳ mang thai

Thực nghiệm trên súc vật cho thấy thuốc có độc tính lên mẹ và thai. Chưa có báo cáo ảnh hưởng của thuốc trong thời kỳ mang thai ở người; chưa rõ thuốc có qua nhau thai không nhưng rất có khả năng này vì trọng lượng phân tử của thuốc tương đối thấp (xấp xỉ 315). Chỉ dùng cidofovir cho phụ nữ có HIV mang thai trên 3 tháng có nguy cơ bị mù vì viêm võng mạc do *Cytomegalovirus*.

Thời kỳ cho con bú

Trên chuột cống, liều rất thấp cidofovir cũng gây ung thư vú. Chưa rõ thuốc có được bài tiết qua sữa không. Không dùng cidofovir cho phụ nữ đang cho con bú vì thuốc có thể độc với trẻ. Chỉ được chỉ định cidofovir để điều trị viêm võng mạc do *Cytomegalovirus* cho

người bệnh có HIV typ 1 (HIV-1) là typ được truyền qua đường sữa. Trong trường hợp này, người bệnh không được cho con bú mà phải nuôi con bằng sữa ngoài thay thế.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR quan trọng nhất của cidofovir là độc với thận.

Rất thường gặp, ADR > 10/100

TKTW: Rét run, sốt, nhức đầu, đau.

Da: Nỗi mẩn, rụng tóc.

Máu: Thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính.

Tiêu hóa: Nôn, buồn nôn, ỉa chảy, chán ăn.

Thần kinh - cơ - xương: Mệt mỏi, yếu cơ.

Mắt: Giảm áp lực nội nhãn, viêm móng mắt, giảm trương lực cơ vận nhãn, viêm màng bồ đào.

Thận: Tăng creatinin, protein niệu, độc lên thận.

Hô hấp: Ho, khó thở.

Khác: Nhiễm khuẩn, miệng nhiễm *Candida*, giảm bicarbonat huyết thanh.

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Thận: Nhiễm độc ống thận, urê huyết tăng, creatinin huyết tăng, protein niệu, suy thận (có khi gây tử vong).

Hô hấp: Viêm phổi.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000.

Tim - mạch: Bệnh cơ tim, suy tim sung huyết, phù, giảm huyết áp thất đứng, sốc, ngất, loạn nhịp nhanh.

TKTW: Bồn chồn, quên, lo âu, lú lẫn, co giật, chóng mặt, hoang tưởng, mất ngủ, khó chịu.

Da: Phản ứng mẫn cảm với ánh sáng, da mott màu, nổi ban.

Nội tiết - chuyển hóa: Suy tuyến thượng thận, nhiễm toan acid lactic.

Tiêu hóa: Đau bụng, viêm trong miệng, viêm đại tràng, táo bón, khó nuốt, ỉa són, viêm dạ dày, chảy máu đường tiêu hóa, viêm lợt, ỉa ra máu, viêm hau môn, lách to, viêm miệng, lưỡi mott màu, viêm tuy.

Tiết niệu - sinh dục: Đái rát.

Máu: Thiếu máu nhược sắc, tăng bạch cầu lympho, giảm bạch cầu lympho, sưng hạch bạch huyết, phản ứng giống lymphoma, giảm các dòng tế bào máu, giảm tiểu cầu, ban xuất huyết do giảm tiểu cầu, ứ chẽ tuy xương, hội chứng Fanconi (giảm ba dòng ngoại vi gồm hồng cầu, tiểu cầu, bạch cầu, rối loạn chức năng ống thận).

Gan: Gan to, gan - lách to, vàng da, rối loạn xét nghiệm chức năng gan, tổn thương gan, suy gan, hoại tử gan.

Tại chỗ: Kích ứng tại chỗ tiêm.

Thần kinh - cơ - xương: Run đầu chi.

Mắt: Quáng gà, mù, đục nhân mắt, viêm kết mạc, tổn thương giác mạc, song thị, rối loạn nhìn.

Tai: Điếc.

Khác: Phản ứng dị ứng, nhiễm khuẩn huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phòng ADR: Mỗi lọ thuốc chỉ dùng để pha và truyền một lần. Phải truyền vào tĩnh mạch lớn, lưu thông tốt để thuốc được pha loãng và phân bố nhanh trong máu. Trước khi truyền thuốc phải truyền dung dịch natri clorid 0,9%. Trị liệu cần kết hợp với probenecid dùng theo đường uống.

Để giảm độc tính lên thận cần phải kết hợp với probenecid: Phải kiểm tra trước chức năng thận (xem phần Chống chỉ định). Mỗi lần truyền cidofovir cần phải truyền trước dung dịch natri clorid 0,9% và cho uống probenecid. Nếu người bệnh đang phải dùng một thuốc khác có tác dụng độc lên thận thì nên ngừng dùng thuốc

đó ít nhất là 7 ngày trước khi bắt đầu dùng cidofovir. Phải kiểm tra chức năng thận (creatinin huyết và protein niệu) 24 giờ trước mỗi lần truyền cidofovir. Nếu chức năng thận xấu đi (creatinin huyết tăng thêm trên 44 micromol/lít, protein niệu tồn tại trên 100 mg/100 ml) thì phải tạm ngừng hoặc ngưng hẳn cidofovir.

Giảm nguy cơ nôn và buồn nôn do dùng kết hợp probenecid: Cho người bệnh ăn trước khi uống probenecid. Có khi phải dùng thuốc chống nôn. Với người bệnh có triệu chứng dị ứng với probenecid (nổi mẩn da, sốt, rét run, phản vệ) cần phòng hoặc điều trị bằng thuốc phù hợp. Với người bệnh do quá mẫn cảm với probenecid hoặc với các sulfamid khác và không thể dùng được probenecid thì cần phải cân nhắc kỹ lợi hại trước khi cho dùng cidofovir.

Ngoài probenecid, phải truyền 1 lít dung dịch natri clorid 0,9% vào tĩnh mạch ngay trước khi truyền cidofovir. Nếu người bệnh có thể dung nạp được một lượng dịch lớn hơn thì có thể truyền tới 2 lít cho mỗi lần truyền cidofovir; lít thứ nhất được truyền trong 1 giờ ngay trước khi truyền cidofovir, lít thứ hai (nếu có) được truyền trong thời gian từ 1 đến 3 giờ hoặc đồng thời với cidofovir hoặc ngay sau khi truyền cidofovir.

Nếu bị viêm móng mắt, viêm màng bồ đào: Điều trị tại chỗ bằng corticosteroid. Phải ngừng dùng cidofovir nếu dùng corticoid tại chỗ không có kết quả, nếu viêm nặng thêm, hoặc nếu viêm trở lại sau khi dùng corticoid đã có kết quả.

Để điều trị người bệnh có biểu hiện dị ứng hoặc quá mẫn (nổi mẩn, sốt rét run, phản vệ): Dùng adrenalin, kháng histamin hoặc paracetamol tùy theo từng trường hợp.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Trước mỗi lần dùng cidofovir, cần phải định lượng creatinin huyết thanh và protein trong nước tiểu. Phải truyền dung liều, đúng tốc độ truyền và số lần truyền đã được khuyến cáo.

Phải pha thuốc trong 100 ml dung dịch natri clorid 0,9% để truyền tĩnh mạch. Trước khi truyền phải quan sát bằng mắt xem có tua, có màu bất thường không. Phải thận trọng khi pha thuốc: nếu bị thuốc dính vào da, niêm mạc thì phải rửa ngay và cọ mạnh bằng xà phòng và nhiều nước. Lọ đựng thuốc và dung dịch thuốc phải được xử lý bằng cách đốt.

Phải truyền trước một lít dung dịch natri clorid 0,9% trong vòng 1 - 2 giờ ngay trước khi truyền cidofovir, và nếu dung nạp được, có thể truyền thêm 1 lít dung dịch natri clorid 0,9% trong vòng 1 - 3 giờ cùng lúc (hoặc ngay sau) khi truyền cidofovir.

Phải cho uống 2 g probenecid 3 giờ trước mỗi lần truyền cidofovir và 1 g probenecid 2 giờ và 8 giờ sau khi ngừng truyền cidofovir (tổng cộng là 4 g probenecid).

Cần truyền cidofovir vào 1 tĩnh mạch đủ lớn để thuốc dễ được pha loãng và phân bố nhanh; truyền tĩnh mạch trong 1 giờ với tốc độ không thay đổi.

Liều lượng:

Người lớn: Liều cảm ứng là 5 mg/kg mỗi lần, truyền vào tĩnh mạch với tốc độ không thay đổi trong thời gian 1 giờ. Mỗi tuần truyền một lần, truyền trong 2 tuần liên tiếp. Liều duy trì: 2 tuần sau khi hoàn thành điều trị (cảm ứng); mỗi lần 5 mg/kg; truyền tĩnh mạch trong 1 giờ với tốc độ không thay đổi; 2 tuần một lần. Chinh liều ở người bị suy giảm chức năng thận trong quá trình điều trị: Nếu creatinin tăng thêm 0,3 - 0,4 mg/100 ml thì giảm liều cidofovir còn 3 mg/kg; ngừng dùng cidofovir nếu creatinin tăng thêm ≥ 0,5 mg/100 ml hoặc protein niệu ≥ 3⁺.

Người cao tuổi: Chưa có số liệu trên người bệnh hơn 60 tuổi. Do chức năng lọc của thận bị giảm ở người cao tuổi nên cần theo dõi kỹ chức năng thận trước và sau mỗi lần dùng cidofovir.

Trẻ em và sơ sinh: Số liệu trên người bệnh dưới 18 tuổi còn ít. Không nên dùng cidofovir cho trẻ em và trẻ sơ sinh. Phải hết sức thận trọng khi dùng cho trẻ em bị AIDS vì dùng lâu dài có nguy cơ gây ung thư và độc cho sinh sản. Có tác giả khuyên trong trường hợp phải dùng cidofovir cho trẻ:

Bù nước: 20 ml natri clorid/kg (tối đa là 1 000 ml), truyền tĩnh mạch 1 giờ trước khi truyền cidofovir và 20 ml natri clorid/kg (tối đa là 1 000 ml) truyền trong 1 giờ trong lúc truyền cidofovir. Hoặc: Truyền làm 3 lần 1 giờ trước khi truyền cidofovir, 1 giờ sau cidofovir, sau đó giảm tốc độ truyền 2 lần trong 2 giờ tiếp theo.

Probenecid: 25 - 40 mg/kg (tối đa 2 000 mg) 3 giờ trước khi truyền cidofovir và 10 - 20 mg/kg (tối đa 1 000 mg) 2 - 3 giờ và 8 - 9 giờ sau khi truyền cidofovir hoặc: 1 - 2 g/m², 3 giờ trước cidofovir, sau đó 0,5 - 1,25 g/m², 1 - 2 giờ và 8 giờ sau khi truyền xong cidofovir. Cidofovir: Liều cảm ứng là 5 mg/kg/lần, tuần 1 lần trong 2 tuần liên tiếp. Liều duy trì điều trị bị nhiễm adenovirus sau truyền tế bào gốc tạo máu là 5 mg/kg/lần, 2 tuần 1 lần cho đến khi không tìm thấy adenovirus. Liều duy trì cho điều trị cytomegalovirus: 3 - 5 mg/kg/lần, 2 tuần 1 lần, dùng 2 - 4 lần.

Chinh liều khi có suy thận ở trẻ (nhiễm adenovirus sau ghép): Nếu creatinin huyết thanh > 1,5 mg/100 ml, hệ số thanh thải creatinin < 90 ml/phút/1,73 m²; protein niệu > 2⁺: liều cảm ứng là 1 mg/kg/lần; tuần 3 lần, các liều cách nhau 1 ngày. Liều duy trì: 1 mg/kg/lần, tuần 1 lần.

Suy gan: Độ an toàn và hiệu quả chưa được xác định.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời cidofovir và tenofovir có thể gây tăng nồng độ thuốc trong máu của một trong hai thuốc hoặc cả hai thuốc.

Các thuốc khác độc với thận như aminoglycosid, amphotericin B, foscarnet, pentamidin tiêm tĩnh mạch làm tăng độc tính lên thận của cidofovir. Cần ngừng các thuốc độc với thận 7 ngày trước khi dùng cidofovir.

Probenecid (được dùng để giảm tác dụng độc của cidofovir) ảnh hưởng lên chuyển hóa và sự đào thải của nhiều thuốc (paracetamol, thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, acid aminosalicylic, furosemid, thuốc chống viêm không steroid, theophyllin, benzodiazepin, methotrexat, zidovudin...).

Người bệnh đang dùng zidovudin cần tạm ngừng uống thuốc này hoặc giảm liều còn một nửa vì probenecid làm giảm độ thanh thải zidovudin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Có thể bảo quản tạm thời dung dịch cidofovir đã được pha (trong điều kiện vô khuẩn nhưng chưa được truyền ngay) trong tủ lạnh (2 - 8 °C) trong tối đa là 24 giờ. Không được giữ quá 24 giờ hoặc làm đông lạnh.

Trước khi truyền phải để dung dịch trở về nhiệt độ bình thường.

Tương kỵ

Nên pha thuốc với dung dịch natri clorid 0,9% trong chai thủy tinh, trong túi dịch truyền bằng nhựa PVC hoặc nhựa ethylen/propylene; hệ thống dây truyền PVC.

Chưa có thông tin về việc trộn thêm một thuốc khác vào thuốc đã pha để truyền cũng như tính tương thích với các dung dịch Ringer, Ringer lactat hoặc các dịch truyền kháng khuẩn.

Quá liều và xử trí

Ngừng ngay thuốc. Điều trị triệu chứng, đặc biệt là hồi sức cấp cứu trong trường hợp người bệnh bị suy thận. Chạy thận nhân tạo.

CILOSTAZOL

Tên chung quốc tế: Cilostazol.

Mã ATC: B01AC23; C04AX33.

Loại thuốc: Thuốc ức chế kết tập tiểu cầu và giãn mạch, thuốc ức chế chọn lọc phosphodiesterase tế bào.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 50 mg và 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cilostazol là một dẫn chất quinolinon ức chế phosphodiesterase tế bào, chọn lọc hơn lên phosphodiesterase III, gây tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu và giãn mạch. Cơ chế tác dụng của cilostazol chưa được biết đầy đủ. Thuốc có tác dụng ức chế phosphodiesterase typ III của tế bào, dẫn tới ngăn chặn giáng hóa, do đó làm tăng nồng độ AMP vòng trong tiểu cầu và mạch máu. Sự tăng nồng độ AMP vòng làm cho giãn mạch và ức chế kết tập tiểu cầu. Cilostazol ức chế có hồi phục kết tập tiểu cầu gây ra bởi nhiều yếu tố kích thích như thrombin, ADP, collagen, acid arachidonic, epinephrin, stress chấn thương. Nghiên cứu *in vitro* còn cho thấy cilostazol có thể ức chế sự phì đại của tế bào cơ trơn.

Cilostazol tác dụng lên cả lòng mạch và chức năng tim mạch. Trên thực nghiệm ở động vật cho thấy cilostazol có tác dụng giãn mạch không đồng nhất, gây giãn động mạch đùi nhiều hơn so với động mạch vùng đốt sống cổ, động mạch cảnh, và động mạch mạc treo tràng trên. Động mạch thận không đáp ứng với tác dụng của cilostazol. Ngoài ra, cilostazol còn có tác dụng làm tăng nhịp tim, co cơ tim, tăng lưu lượng máu mạch vành, tăng tính tự động của tâm thất, có thể gây ra ngoại tâm thu thất hoặc nhịp nhanh thất.

Cilostazol còn có tác dụng làm thay đổi nồng độ lipoprotein, giảm nồng độ triglycerid và tăng nồng độ lipoprotein tỷ trọng cao (HDL), không làm thay đổi nồng độ cholesterol toàn phần, lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL), lipoprotein (a).

Dược động học

Cilostazol được hấp thu qua đường uống. Khi uống một liều đơn 100 mg cilostazol cùng bữa ăn có nhiều mỡ sẽ làm tăng hấp thu cilostazol, C_{max} sẽ tăng khoảng 90% và AUC tăng khoảng 25%. Sinh khả dụng tuyệt đối của cilostazol chưa được biết.

Cilostazol gắn với protein huyết tương là 95 - 98%, chủ yếu gắn với albumin. Tỷ lệ trung bình gắn protein huyết tương của chất chuyển hóa 3,4 dehydro-cilostazol là 97,4%; của 4'-trans-hydroxy-cilostazol là 66%. Phần cilostazol tự do trong huyết tương của cilostazol ở những bệnh nhân suy thận cao hơn 27% so với người bình thường.

Cilostazol chuyển hóa mạnh ở gan bởi enzym cytochrome P450, chủ yếu là CYP3A4, phần nhỏ do CYP2C19 thành chất chuyển hóa thải trừ chủ yếu qua nước tiểu. Có 2 chất chuyển hóa chính còn hoạt tính: 3,4 dehydrocilostazol và 4'-trans-hydroxy-cilostazol là những chất chuyển hóa có hoạt tính mạnh nhất, chiếm ít nhất 50% hoạt tính dược học. Sau khi uống 100 mg cilostazol có gắn phóng xạ, 56% tổng các chất phân tích trong huyết tương là cilostazol, còn lại 15 % là 3,4 dehydro-cilostazol (có tác dụng hoạt tính ức chế phosphodiesterase III cao gấp 4 - 7 lần so với cilostazol) và 4% là 4'-trans-hydroxy-cilostazol (tác dụng dược lý bằng 1/5 cilostazol).

Cilostazol thải trừ chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa có và không có hoạt tính qua nước tiểu (74%) và qua phân (20%). Không định lượng được cilostazol dạng không chuyển hóa trong nước tiểu, < 2% liều được bài tiết ở nước tiểu là 3,4 dehydro-cilostazol và 30% liều được bài tiết trong nước tiểu là 4'-trans-hydroxy-cilostazol.

Phần còn lại được bài tiết dưới dạng các chất chuyển hóa khác. Nửa đời thải trừ của cilostazol và chất chuyển hóa có hoạt tính là 11 - 13 giờ. Những bệnh nhân điều trị kéo dài, cilostazol và chất chuyển hóa có hoạt tính tích lũy trong máu gấp 2 lần và đạt nồng độ bão hòa trong máu sau vài ngày.

Dược động học của cilostazol ở người tình nguyện khỏe mạnh tương đương như bệnh nhân bị đau cách hồi do bệnh động mạch chi dưới.

Chỉ định

Điều trị cơn đau cách hồi do bệnh động mạch chi dưới mạn tính để cải thiện khoảng cách cho người đi bộ; thuốc chỉ hạn chế dùng hàng hai để điều trị cơn đau cách hồi khi thay đổi lối sống và các can thiệp thích hợp khác thất bại.

Chống chỉ định

Dị ứng với cilostazol hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc. Đề xuất huyết (như viêm loét dạ dày tá tràng đang hoạt động, đột quy do xuất huyết não trong 6 tháng trước, bệnh vũng mạc tăng sinh do rái thảo đường, tăng huyết áp chưa kiểm soát tốt); tiền sử loạn nhịp nhanh nặng; khoảng QT kéo dài; đau thắt ngực không ổn định; nhồi máu cơ tim trong 6 tháng trước; can thiệp vào động mạch vành 6 tháng trước; suy tim sung huyết ở các mức độ.

Thận trọng

Cilostazol dùng để làm giảm đi khập khiễng gián cách khi đi một quãng dài ở người bị bệnh mạch ngoại biên không đau khi nghỉ và không có mô ngoại vi bị hoại tử. Thuốc chỉ dùng điều trị hàng hai sau khi thay đổi lối sống và các can thiệp khác (như bỏ hút thuốc, kiểm soát huyết áp, điều hòa lipid huyết, kiểm soát bệnh rái thảo đường, giảm béo) thất bại. Sau 3 tháng điều trị, nếu không đỡ, có thể cân nhắc ngừng thuốc.

Cần thận trọng khi dùng cilostazol ở người bị ngoại tâm thu nhĩ hoặc thất, rung nhĩ, flutter nhĩ (chống chỉ định nếu nặng); bệnh động mạch vành ổn định; rái thảo đường (nguy cơ cao chảy máu nội nhĩ); phẫu thuật; phối hợp các thuốc làm tăng nguy cơ chảy máu (chống chỉ định dùng phối hợp 2 hoặc nhiều hơn thuốc kháng tiểu cầu hoặc thuốc chống đông máu).

Tránh dùng cilostazol khi có tổn thương gan vừa hoặc nặng, tổn thương thận khi eGFR (tốc độ lọc cầu thận ước lượng) < 25 ml/phút/1,73 m².

Thời kỳ mang thai

Cho đến nay, chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của cilostazol lên phụ nữ có thai. Trên động vật thực nghiệm cho thấy cilostazol làm giảm trọng lượng thai, tăng tỷ lệ bất thường về tim mạch, thận, xương; (bất thường vách liên thất, quai động mạch chủ, động mạch dưới đòn; chậm cốt hóa). Do đó, tránh dùng cilostazol ở phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Cilostazol được bài tiết vào sữa trên động vật thực nghiệm, do đó cần ngừng cho con bú khi dùng thuốc hoặc dừng thuốc do nguy cơ đối với trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Hệ thần kinh trung ương: Đau đầu (27 - 34%), hoa mắt (9 - 10%), chóng mặt (3%).

Tiêu hóa: Phân lỏng (12 - 15%), ỉa chảy (12 - 19%), chán ăn (6%); buồn nôn (6 - 7%), đau bụng (4 - 5%).

Hô hấp: Viêm mũi (7 - 12%), viêm họng (7 - 10%), ho (3 - 4%).

Tim mạch: Phù ngoại biên (7 - 9%), nhịp tim nhanh (4%), hồi hộp, đánh trống ngực (5 - 10%).

Thần kinh cơ - xương: Đau lưng (6 - 7%), đau cơ (2 - 3%).
Khác: Nhiễm trùng (10 - 14%), khô da, mày đay, tăng creatinin, tăng lipid máu, tăng acid uric máu.
Một số ADR khác của cilostazol ghi nhận sau khi sản phẩm lưu hành trên thị trường Mỹ:
Rối loạn hệ tạo máu và bạch huyết: Giảm bạch cầu hạt, thiếu máu tan máu, giảm các dòng tế bào máu.
Tim mạch: Xoắn đỉnh, QT kéo dài, блок nhĩ - thất hoàn toàn, suy tim.
Xuất huyết: Chảy máu tiêu hóa, chảy máu nội sọ, chảy máu dưới da, tai biến mạch não, tụ máu ngoài màng cứng và dưới màng cứng sau chấn thương.
Gan mật: Rối loạn chức năng gan, vàng da.
Da: Hội chứng Steven-Johnson, viêm da do thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Cilostazol uống 2 lần/ngày, uống xa bữa ăn, trước bữa ăn chính ít nhất 0,5 giờ, hoặc sau bữa ăn chính ít nhất 2 giờ. Do tăng nồng độ cilostazol có thể gây nhiều tác dụng không mong muốn, nhà sản xuất khuyến cáo không nên uống thuốc lúc đói. Bệnh nhân đang điều trị cilostazol khi cần chỉ định ngừng thuốc hoặc giảm liều không bị hiệu ứng ngược (tăng kết tập tiểu cầu).
Liều lượng: Điều trị giảm triệu chứng đi khập khiễng cách hồi do bệnh động mạch chi dưới: Liều thường dùng cilostazol ở người lớn là 100 mg/lần, 2 lần/ngày. Nếu sử dụng cilostazol cùng với các thuốc ức chế CYP2C19 (omeprazol), CYP3A4 (clarithromycin, diltiazem, erythromycin, itraconazole, ketocotazol) cần giảm liều đến 50 mg/lần, 2 lần/ngày. Tác dụng của cilostazol không xuất hiện ngay, thường biểu hiện tác dụng sau khi bắt đầu điều trị từ 2 - 4 tuần. Thời gian từ khi bắt đầu điều trị đến khi có tác dụng có thể lên đến 12 tuần.
Tránh dùng khi có suy gan vừa và nặng, hoặc có suy thận với mức lọc cầu thận dưới 25 ml/phút/1,73 m².

Tương tác thuốc

Tương tác dược động học: Cilostazol được chuyển hóa bởi enzym cytochrom P₄₅₀, do đó nếu sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4 (clarithromycin, diltiazem, erythromycin, itraconazole, ketocotazol) và CYP2C19 (omeprazol) sẽ làm thay đổi nồng độ thuốc trong huyết tương, hoặc gây ra tác dụng không mong muốn. Lovastatin phối hợp với cilostazol có thể tương tác dược động học (tăng nồng độ lovastatin và giảm nồng độ cilostazol). Diltiazem phối hợp cùng cilostazol có thể làm giảm thanh thải cilostazol tới 30%, C_{max} tăng 30% và AUC tăng 40%.

Tương tác dược lực học: Cilostazol làm tăng tác dụng/độc tính của các thuốc ức chế chức năng tiểu cầu khác.

Tăng tác dụng/độc tính: Cilostazol có thể làm tăng tác dụng của các thuốc chống đông máu, thuốc kháng tiểu cầu, drotrecogin alfa, ibritumomab, salicylat, chất chống huyết khối, tositumomab, tositumomab có gắn I¹³¹.

Tác dụng của cilostazol có thể tăng lên nếu dùng cùng các thuốc chống nấm (dẫn chất azol đường toàn thân), thuốc ức chế CYP12C19, CYP3A4; dasatinib, các loại thảo dược (có đặc tính kháng tiểu cầu), kháng sinh nhóm macrolid, các thuốc chống viêm không steroid, ethyl ester của acid omega 3, omeprazol, pentosan natri polysulfat, pentoxyfyllin, thuốc tương tự prostacyclin.

Giảm tác dụng: Cilostazol sẽ bị giảm tác dụng bởi thuốc kích thích CYP3A4, các thảo dược có tác dụng kích thích CYP3A4, deferasirox, thuốc chống viêm không steroid, peginterferon alfa-2b.

Tương tác thực ăn: Nếu uống cilostazol cùng với bữa ăn có nhiều mỡ có thể dẫn tới tăng nồng độ đỉnh lên đến 90% và AUC lên đến

24%. Tránh uống thuốc cùng nước bưởi do làm ức chế CYP3A4 gây tăng C_{max} cilostazol tới 50%. Một số thảo dược làm tăng tác dụng kháng tiểu cầu của cilostazol: Cỏ linh lăng, cây hồi, quả việt quất, cây dứa, húng chanh, dâu quả anh thảo, tỏi, nghệ, gừng, sâm, bạch quả, hạt nho, trà xanh, hạt dẻ, cam thảo, tần bì, cỏ ba lá, liễu.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở 25 °C, trong khoảng nhiệt độ cho phép 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Biểu hiện: Có rất ít thông tin về quá liều cilostazol ở người. Triệu chứng quá liều cilostazol có thể dự đoán trước qua biểu hiện của tác dụng dược lý quá mức: Đau đầu trầm trọng, ỉa chảy, hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, có thể rối loạn nhịp tim. LD₅₀ của cilostazol ở chuột là > 5 g/kg thể trọng và ở chó là > 2 g/kg thể trọng.

Xử trí: Theo dõi cẩn thận và điều trị hỗ trợ, do cilostazol gắn protein huyết tương tỷ lệ cao nên không phù hợp với lọc máu ngoài thận. Khi có biểu hiện quá liều nặng cần cho bệnh nhân ngừng thuốc ngay và nếu cần thiết đưa bệnh nhân đến bệnh viện điều trị.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Cilost; Citakey; Dancitaz; Pletaal; Stiloz; Zilamac.

CIMETIDIN

Tên chung quốc tế: Cimetidine.

Mã ATC: A02BA01.

Loại thuốc: Kháng thụ thể histamin H₂.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén hoặc viên nén bao phim: 200 mg, 400 mg, 800 mg.

Thuốc uống: 200 mg/5 ml, 300 mg/5 ml.

Thuốc tiêm: Cimetidine hydrochloride 100 mg/ml, 150 mg/ml, 100 mg/ml (ống 2 ml), 150 mg/ml (ống 2 ml).

Dịch truyền: 6 mg cimetidine/ml (300, 900 hoặc 1 200 mg) trong natri clorid 0,9%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cimetidine là một thuốc đối kháng thụ thể H₂ histamine. Cimetidine ức chế cạnh tranh với histamine tại thụ thể H₂ của tế bào thành dạ dày, làm giảm bài tiết và giảm nồng độ acid dạ dày cả ở điều kiện cơ bản (khi đói) và khi được kích thích bởi thức ăn, insulin, histamin, pentagastrin và cafein. Bài tiết acid dạ dày cơ bản bị ức chế nhiều hơn bài tiết acid do kích thích bởi thức ăn. Sau khi uống 300 mg cimetidine, bài tiết acid dạ dày cơ bản giảm 90% trong 4 giờ ở hầu hết người bệnh loét tá tràng, bài tiết acid do kích thích bởi bữa ăn giảm khoảng 66% trong 3 giờ. Bài tiết acid trung bình trong 24 giờ giảm khoảng 60% hoặc ít hơn sau khi uống liều 800 mg/ngày lúc đi ngủ (mặc dù tác dụng hoàn toàn xảy ra vào ban đêm, không có tác dụng đến bài tiết sinh lý của dạ dày vào ban ngày) hoặc mỗi lần 400 mg, 2 lần/ngày hoặc mỗi lần 300 mg, 4 lần/ngày.

Cimetidine gián tiếp làm giảm bài tiết pepsin do làm giảm thể tích dịch dạ dày.

Cimetidine điều trị để làm liền loét tá tràng tiến triển và loét dạ dày lành tính tiến triển, nhưng không ngăn cản được loét tái phát. Điều trị duy trì sau khi loét đã lành để giảm tái phát, nhưng hiện nay đã được thay thế bằng điều trị tiệt căn khi bị loét dạ dày - tá tràng dương tính với *H. pylori*.

Điều trị viêm loét thực quản ở người bị bệnh trào ngược dạ dày - thực quản, nhưng hiện nay các thuốc ức chế bom proton thường

có hiệu quả hơn.

Dược động học

Sau khi uống, cimetidin được hấp thu nhanh chóng từ đường tiêu hóa, nồng độ cao nhất trong máu đạt được sau khoảng 1 giờ khi uống lúc đói. Thức ăn làm chậm tốc độ và có thể làm giảm nhẹ mức độ hấp thu của thuốc. Tuy nhiên, khi uống cimetidin cùng với thức ăn, nồng độ tối đa của thuốc trong máu và tác dụng chống bài tiết acid của thuốc đã đạt được khi dạ dày không còn được thức ăn bảo vệ nữa. Sau khi tiêm tĩnh mạch cimetidin 300 mg, nồng độ đỉnh 5,25 microgam/ml đạt được ngay lập tức và nồng độ duy trì trên 0,5 microgam/ml trong khoảng 4 giờ sau khi tiêm. Sinh khả dụng đường uống khoảng 60 - 70% khi so với tiêm tĩnh mạch. Cimetidin được phân bố rộng trong cơ thể, thể tích phân bố khoảng 1 lít/kg và gần 15 - 20% vào protein huyết tương.

Nửa đời thải trừ của cimetidin khoảng 2 giờ, tăng lên khi suy thận. Cimetidin được chuyển hóa một phần ở gan thành sulfoxid và hydroxymethyl-cimetidin. Khoảng 50% liều uống và 75% liều tiêm tĩnh mạch được thải trừ dưới dạng không đổi trong nước tiểu trong 24 giờ.

Cimetidin qua được hàng rào nhau thai và được phân bố vào sữa mẹ.

Chỉ định

Điều trị ngắn ngày (4 - 8 tuần) để làm liền loét tá tràng tiền triển và loét dạ dày lành tính tiền triển, bao gồm cả loét do stress và do thuốc chống viêm không steroid.

Điều trị duy trì loét tá tràng với liều thấp sau khi ổ loét đã lành để giảm tái phát.

Điều trị ngắn ngày (12 tuần) khi viêm loét thực quản ở người bị bệnh trào ngược dạ dày - thực quản.

Phòng chảy máu đường tiêu hóa trên ở người có bệnh nặng (như bị chấn thương nặng, sốc nhiễm khuẩn huyết, bỏng nặng, suy hô hấp, suy gan...). Chỉ định này còn đang tranh luận.

Các trạng thái bệnh lý tăng tiết ở đường tiêu hóa như hội chứng Zollinger-Ellison (thuốc ức chế bom proton có hiệu quả hơn), bệnh tăng tế bào bón (dưỡng bào) toàn thân (systemic mastocytosis), bệnh đa u tuyến nội tiết.

Các chỉ định khác: Một số trường hợp khó tiêu dai dẳng (phải loại trừ khả năng ung thư dạ dày, nhất là ở người cao tuổi); giảm nguy cơ hít phải dịch vi acid khi gây mê toàn thân hoặc khi sinh đẻ (hội chứng Mendelson); dùng cùng thuốc kháng histamin H₁ để phòng ngừa và quản lý một số tình trạng dị ứng, mày đay ở những người không đáp ứng đầy đủ với thuốc kháng histamin H₁; giảm tinh trạng kém hấp thu và mất dịch ở người có hội chứng ruột ngắn và giảm sự giáng hóa enzym tụy khi bổ sung enzym này ở người bị thiếu enzym.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với cimetidin.

Thận trọng

Trước khi dùng cimetidin để điều trị loét dạ dày, phải loại trừ khả năng ung thư, vì khi dùng thuốc có thể che lấp triệu chứng gây chậm chẩn đoán. Giảm liều ở người bệnh suy thận.

Khi tiêm tĩnh mạch, phải tiêm chậm. Nếu tiêm nhanh có thể gây loạn nhịp tim và giảm huyết áp. Đường truyền tĩnh mạch được ưu dùng hơn, đặc biệt khi dùng liều cao.

Cimetidin tương tác với nhiều thuốc, bởi vậy khi dùng phối hợp với loại thuốc nào đều phải xem xét kỹ.

Thời kỳ mang thai

Thuốc qua nhau thai. Tuy nhiên cho đến nay không có những nghiên cứu được kiểm soát tốt và đầy đủ về việc dùng cimetidin ở phụ nữ

mang thai, vì vậy chỉ dùng cimetidin trong thời kỳ mang thai khi thật sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Cimetidin vận chuyển tích cực vào sữa và đạt nồng độ trong sữa cao hơn nồng độ trong huyết tương của người mẹ. Tuy tác dụng phụ ở trẻ chưa được ghi nhận nhưng tránh cho con bú khi dùng cimetidin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Īa chảy và các rối loạn tiêu hóa khác. Thần kinh: Đau đầu, chóng mặt, ngủ gà, mệt mỏi. Da: Nổi ban

Nội tiết: Chúng to vú ở đàn ông khi điều trị trên 1 tháng hoặc dùng liều cao.

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1 000

Nội tiết: Chúng bắt lực khi dùng liều cao kéo dài. Da: Dát sần, ban dạng trứng cá, mày đay.

Gan: Tăng enzym gan tạm thời, tự hết khi ngừng thuốc.

Thận: Tăng creatinin huyết.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tim mạch: Mạch chậm, mạch nhanh, nghẽn dẫn truyền nhĩ - thất. Tiêm nhanh tĩnh mạch có thể gây loạn nhịp tim và giảm huyết áp.

Máu: Giảm bạch cầu đa nhân, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm toàn thể huyết cầu, thiếu máu không tái tạo. Các thuốc kháng histamin H₂ gây giảm bài tiết acid nên cũng giảm hấp thu vitamin B₁₂, rất dễ gây thiếu máu.

Thần kinh: Lú lẫn hồi phục được (đặc biệt ở người già và người bị bệnh nặng như suy thận, suy gan, hội chứng não), trầm cảm, kích động, bồn chồn, ảo giác, mất phương hướng.

Gan: Viêm gan ứ mật, vàng da, rối loạn chức năng gan.

Tụy: Viêm tụy cấp.

Thận: Viêm thận kẽ.

Cơ: Đau cơ, đau khớp.

Quá mẫn: Sốt, dị ứng kể cả sốc phản vệ, viêm mạch, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc.

Da: Ban đỏ, viêm da tróc vảy, hồng ban đa dạng, hói đầu rụng tóc. Hô hấp: Tăng nguy cơ nhiễm khuẩn (viêm phổi bệnh viện, viêm phổi mắc phái ở cộng đồng).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Một số tác dụng không mong muốn sẽ qua đi sau khi ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cimetidin dùng đường uống và tiêm. Dù bằng đường nào, tổng liều thường không quá 2,4 g/ngày. Giảm liều ở người suy thận, có thể cần giảm liều ở người suy gan.

Người lớn:

Đường uống

Loét dạ dày, tá tràng: Dùng liều duy nhất 800 mg/ngày vào buổi tối trước lúc đi ngủ hoặc mỗi lần 400 mg, ngày 2 lần (vào bữa ăn sáng và buổi tối), ít nhất trong 4 tuần đối với loét tá tràng và ít nhất trong 6 tuần đối với loét dạ dày, 8 tuần đối với loét do dùng thuốc chống viêm không steroid. Liều duy trì là 400 mg một lần vào trước lúc đi ngủ hoặc hai lần vào buổi sáng và buổi tối.

Điều trị bệnh trào ngược dạ dày - thực quản:

Mỗi lần 400 mg, ngày 4 lần (vào bữa ăn và trước lúc đi ngủ), hoặc mỗi lần 800 mg, ngày 2 lần, trong 4 đến 8 tuần.

Các trạng thái bệnh lý tăng tiết ở đường tiêu hóa như hội chứng Zollinger-Ellison: Mỗi lần 300 - 400 mg, ngày 4 lần, có thể tăng tới 2,4 g/ngày.

Phòng loét đường tiêu hóa trên do stress:

Uống hoặc cho qua ống thông dạ dày 200 - 400 mg, hoặc tiêm tĩnh mạch trực tiếp 200 mg/lần, cách 4 đến 6 giờ một lần.

Để phòng nguy cơ hội chứng hít phai dịch vị acid: Sản khoa: uống 400 mg lúc bắt đầu đau đẻ, sau đó uống 400 mg cách 4 giờ một lần khi cần (tối đa 2,4 g/ngày).

Phẫu thuật: Uống 400 mg lúc 90 - 120 phút trước khi tiến mề.

Chứng khó tiêu không do loét: Mỗi lần 200 mg, ngày 1 - 2 lần.

Phòng chứng ợ nóng ban đêm: 100 mg trước khi đi ngủ tối. Nếu tự điều trị, nhà sản xuất khuyến cáo không được vượt quá 400 mg trong 24 giờ và không được dùng liên tục quá 2 tuần, trừ khi có chỉ định của thầy thuốc.

Hội chứng ruột ngắn: Mỗi lần 400 mg, ngày 2 lần (vào bữa ăn sáng và trước lúc đi ngủ), điều chỉnh theo đáp ứng của người bệnh.

Giảm sự giáng hóa enzym tụy khi bổ sung enzym này ở người bị thiếu enzym:

Mỗi lần 200 - 400 mg, ngày 4 lần, uống 60 - 90 phút trước các bữa ăn.

Đường tiêm: Cho người bệnh nằm bệnh viện bị các bệnh gây tăng tiết dịch dạ dày - ruột, loét không liền hoặc khi không uống được như trong chảy máu đường tiêu hóa trên.

Thuốc có thể tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch chậm ngắt quãng hoặc liên tục Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch: Liều thông thường mỗi lần 300 mg, tiêm chậm ít nhất trong 5 phút, cách 6 - 8 giờ/lần. Nếu cần liều lớn hơn, có thể tăng số lần tiêm nhưng không vượt quá 2,4 g/ngày. Nếu có thể được, liều tiêm tĩnh mạch phải được điều chỉnh để duy trì pH trong dạ dày ở 5 hoặc lớn hơn. Ở người lớn, khi truyền tĩnh mạch liên tục cimetidin, thường truyền với tốc độ 37,5 mg/giờ, nhưng tốc độ phải điều chỉnh theo từng người bệnh. Đôi với người cần phải nâng nhanh pH dạ dày, có thể cần phải cho liều nạp đầu tiên bằng tiêm tĩnh mạch 150 mg.

Trẻ em:

Sơ sinh: 5 - 10 mg/kg/ngày, chia làm nhiều lần. Trẻ em: 20 - 40 mg/kg/ngày, chia làm nhiều lần. *Suy thận:* Độ thanh thải creatinin 15 - 30 ml/phút: uống hoặc tiêm tĩnh mạch mỗi lần 300 mg, cách 12 giờ một lần. Liều có thể điều chỉnh dựa vào đáp ứng bài tiết acid dịch vị. Nếu độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút: 300 - 400 mg/ngày. Nếu kèm theo suy gan liều có thể phải giảm hơn nữa. Do thẩm phân máu làm giảm mạnh nồng độ cimetidin trong máu, phải cho cimetidin vào cuối thẩm phân và cách 12 giờ/lần trong thời gian giữa hai kỳ thẩm phân.

Để diệt trừ vi khuẩn *H. pylori*, thường phối hợp một thuốc kháng histamin H₂ (hoặc thuốc ức chế bom proton) với một số kháng sinh.

Tương tác thuốc

Cimetidin và các thuốc kháng H₂ khác làm giảm hấp thu của các thuốc mà sự hấp thu của chúng phụ thuộc vào pH dạ dày như ketoconazol, itraconazol. Các thuốc này phải uống ít nhất 2 giờ trước khi uống cimetidin.

Cimetidin có thể tương tác với nhiều thuốc, nhưng chỉ có một số tương tác có ý nghĩa lâm sàng, đặc biệt với những thuốc có chỉ số điều trị hẹp, có nguy cơ gây độc, cần thiết phải điều chỉnh liều. Phần lớn các tương tác là do sự gắn của cimetidin với các isoenzym của cytochrom P₄₅₀ ở gan, đặc biệt vào CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 và CYP3A4, dẫn đến ức chế chuyển hóa oxy hóa ở microsom gan và làm tăng sinh khả dụng hoặc nồng độ trong huyết tương của những thuốc chuyển hóa bởi những enzym này.

Một vài tương tác khác là do cạnh tranh với sự bài tiết ở óng thận. Cơ chế tương tác như thay đổi lượng máu qua gan chỉ đóng vai trò thứ yếu.

Các tương tác có ý nghĩa xảy ra với:

Các thuốc chống động kinh như phenytoin, carbamazepin, acid valproic.

Các thuốc điều trị ung thư như thuốc alkyl hóa, thuốc chống

chuyển hóa.

Dẫn xuất benzodiazepin.

Dẫn xuất biguanid chống đái tháo đường như metformin. Lidocain, metronidazol, nifedipin, procainamid, propranolol, quinidin, theophyllin.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng như amitriptylin, nortriptylin, desipramin, doxepin, imipramin. Thuốc giảm đau opioid như pethidin, morphin, methadon.

Triamteren.

Warfarin và các thuốc chống đông máu đường uống khác như acenocoumarol và phenindion.

Zalcitabin, Zolmitriptan.

Phải tránh phối hợp cimetidin với các thuốc này hoặc dùng thận trọng, theo dõi tác dụng hoặc nồng độ thuốc trong huyết tương và giám liều thích hợp. Các thuốc kháng acid có thể làm giảm hấp thu cimetidin nếu uống cùng, nên uống cách nhau một giờ.

Khi đang dùng cimetidin cần phải thận trọng nếu uống rượu hoặc làm những việc đòi hỏi sự tỉnh táo như lái xe hoặc vận hành máy móc.

Độ ổn định và bảo quản

Nút kín, tránh ánh sáng, để ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Không có tác dụng độc nguy hiểm nào được ghi nhận ở người bệnh dùng quá liều cimetidin từ 5,2 tới 20 g (trong đó có một người dùng 12 g/ngày trong 5 ngày), mặc dù nồng độ trong huyết tương tăng tới 57 microgam/ml (nồng độ cao nhất trong huyết tương sau khi dùng 200 mg thường là 1 microgam/ml). Xem xét 881 trường hợp quá liều cimetidin, cho thấy rằng độc tính của cimetidin khi quá liều cấp rất thấp. Không có triệu chứng nào được quan sát trong 79% trường hợp, trong đó có trường hợp uống tới 15 g cimetidin. Chỉ 3 người bệnh có biểu hiện lâm sàng mức độ vừa phải (choáng váng và nhịp tim chậm, ức chế thần kinh trung ương, nôn).

Đã có trường hợp tử vong ở người lớn sau khi uống hơn 40 g cimetidin. Các tác dụng trên hệ thống thần kinh nghiêm trọng (như tê liệt lähm đậm) đã được thông báo sau khi uống 20 - 40 g cimetidin và hiếm gặp sau khi uống ít hơn 20 g cimetidin cùng với thuốc tác dụng trên thần kinh trung ương.

Xử trí: Rửa dạ dày (khi dưới 4 giờ từ khi uống thuốc), gây nôn và điều trị các triệu chứng. Không cần dùng thuốc lợi tiểu vì không có kết quả. Nghiên cứu trên động vật cho thấy dùng quá liều cimetidin có thể gây suy hô hấp và nhịp tim nhanh, có thể điều trị bằng hô hấp hỗ trợ và dùng thuốc chẹn beta-adrenergic.

Thông tin qui chế

Cimetidin 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

Acitidine; Agintidin; Axocidine; Brumetidina; Cemate; Famoflam; Folsadron Tab; Gastroprotect; Kukje-Cimetidine; Meyertidin; Nescine-400; Nurodif; Suwellin; Tagimex; Timetac 400.

CINARIZIN

Tên chung quốc tế: Cinnarizine.

Mã ATC: N07CA02.

Loại thuốc: Kháng histamin H₁.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 15 mg, 25 mg.

Viên nang: 75 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cinarizin là một dẫn chất của piperazin có tác dụng kháng histamin H₁. Phần lớn những thuốc kháng histamin H₁ cũng có tác dụng chống tiệt acetylcholin và an thần. Thuốc kháng histamin có thể chặn các thụ thể ở cơ quan tận cùng của tiền đình và ức chế sự hoạt hóa quá trình tiệt histamin và acetylcholin. Để phòng say tàu xe, thuốc kháng histamin có hiệu quả hơi kém hơn so với scopolamin (hyosin), nhưng thường được dung nạp tốt hơn và loại thuốc kháng histamin ít gây buồn ngủ hơn như cinarizin hoặc cyclizine thường được ưa dùng hơn.

Cinarizin còn là chất đối kháng calci. Thuốc ức chế sự co té bào cơ trơn mạch máu bằng cách chặn các kênh calci. Ở một số nước, cinarizin được kê đơn rộng rãi làm thuốc giãn mạch não để điều trị bệnh mạch não mạn tính với chỉ định chính là xơ cứng động mạch não; nhưng những thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên về cinarizin đều không đi đến kết luận rõ ràng. Cinarizin đã được dùng trong điều trị hội chứng Raynaud, nhưng không xác định được là có hiệu lực. Cinarizin cũng được dùng trong các rối loạn tiền đình.

Dược động học

Sau khi uống, cinarizin được hấp thu từ đường tiêu hóa và đạt được nồng độ đỉnh huyết tương từ 2 đến 4 giờ. Sau 72 giờ, thuốc vẫn còn thải trừ ra nước tiểu dưới dạng đã chuyển hoá. Nửa đời của thuốc khoảng 3 - 6 giờ. Cinarizin đào thải qua phân là chính ở dạng không biến đổi và trong nước tiểu chủ yếu ở dạng chuyển hóa.

Chỉ định

Phòng say tàu xe.

Rối loạn tiền đình như chóng mặt, ù tai, buồn nôn, nôn trong bệnh Ménière.

Rối loạn mạch não và mạch ngoại vi khác.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với cinarizin hoặc bất cứ một thành phần nào của thuốc. Rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Thận trọng

Cũng như những thuốc kháng histamin khác, cinarizin có thể gây đau vùng thượng vị. Uống thuốc sau bữa ăn có thể làm giảm kích ứng dạ dày.

Cinarizin có thể gây ngủ gà, đặc biệt lúc khởi đầu điều trị. Phải tránh những công việc cần sự tinh túc (ví dụ: lái xe).

Phải tránh dùng cinarizin dài ngày ở người cao tuổi, vì có thể gây tăng hoặc xuất hiện những triệu chứng ngoại tháp, đôi khi kết hợp với cảm giác trầm cảm trong điều trị kéo dài.

Cần thận trọng khi dùng cinarizin liều cao cho người bệnh giảm huyết áp vì có thể gây giảm áp lực máu.

Thời kỳ mang thai

Nhà sản xuất khuyến cáo, tránh dùng thuốc kháng histamin trong thời kỳ mang thai. Mặc dù chưa có bằng chứng về gây quái thai trên động vật nghiên cứu, nhưng dùng các thuốc kháng histamin có thể gây ra nhiều ADR trên trẻ sơ sinh.

Thời kỳ cho con bú

Hầu như các thuốc kháng histamin xuất hiện trong sữa với lượng khác nhau, nên chỉ dùng cinarizin trong thời kỳ cho con bú khi lợi ích điều trị cho mẹ trội hơn nguy cơ có thể xảy ra đối với trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

TKTW: Ngủ gà.

Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh trung ương: Nhức đầu.

Tiêu hóa: Khô miệng, tăng cân.

Khác: Ra mồ hôi, phản ứng dị ứng.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thần kinh trung ương: Triệu chứng ngoại tháp ở người cao tuổi hoặc khi điều trị dài ngày

Tim mạch: Giảm huyết áp (liều cao).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể phòng tình trạng ngủ gà và rối loạn tiêu hóa, thường có tính chất tạm thời, bằng tăng dần liều tới mức tối ưu. Phải ngừng thuốc khi bệnh nặng hơn hoặc thấy xuất hiện những triệu chứng ngoại tháp khi điều trị dài ngày cho người cao tuổi.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Cinarizin được dùng uống, nên là sau bữa ăn.

Liều lượng:

Phòng say tàu xe: Người lớn uống 25 mg, 2 giờ trước khi đi tàu xe; sau đó 15 mg, cách 8 giờ một lần trong cuộc hành trình nếu cần. Trẻ em 5 - 12 tuổi: 1/2 liều người lớn.

Rối loạn tiền đình: Người lớn uống 30 mg, 3 lần mỗi ngày. Trẻ em 5 - 12 tuổi: 1/2 liều người lớn.

Rối loạn mạch não: Liều 75 mg, ngày 1 lần.

Rối loạn mạch ngoại vi: Liều 75 mg/lần, 2 - 3 lần/ngày.

Tương tác thuốc

Rượu (chất ức chế hệ thần kinh trung ương), thuốc chống trầm cảm ba vòng: Sử dụng đồng thời với cinarizin có thể làm tăng tác dụng an thần của mỗi thuốc nêu trên hoặc của cinarizin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén cinarizin ở nhiệt độ phòng (15 - 30 °C).

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Brawmicin; Cinaz; Devomir; Motidram; Stugeron; Stugon-pharimex; Stumax; Trastu; Vertiflam; Vertizon.

CIPROFIBRAT

Tên chung quốc tế: Ciprofibrate.

Mã ATC: C10AB08.

Loại thuốc: Thuốc hạ lipid huyết (nhóm fibrat).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 100 mg.

Viên nang: 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ciprofibrat là một dẫn chất của acid fibric, có tác dụng điều chỉnh lipid huyết cụ thể là hạ cholesterol và triglycerid huyết trong các chứng rối loạn lipid huyết. Sự giảm cholesterol huyết bởi ciprofibrat là do giảm tạo ra các lipoprotein có tỷ trọng thấp (VLDL và LDL) do ức chế sinh tổng hợp cholesterol ở gan và tăng sản xuất HDL-cholesterol (có tác dụng bảo vệ mạch). Hai hiện tượng này góp phần cải thiện sự phân bố cholesterol trong huyết tương, làm giảm rõ rệt tỷ lệ:

$$\frac{\text{VLDL} + \text{LDL}}{\text{HDL}}$$

là tỷ lệ thường tăng mạnh trong các chứng tăng lipid huyết gây vữa động mạch.

Các u vàng ở gân cơ và dạng cù, các ngưng đọng cholesterol tỷ trọng thấp ở ngoài mạch huyết, khi điều trị kéo dài có thể thoái triển nhiều, thậm chí biến đổi hoàn toàn nhờ hiệu quả của ciprofibrat làm giảm mạnh cholesterol huyết.

Ciprofibrat còn có tác dụng chống tập kết tiểu cầu và tiêu fibrin. Mặc dù các fibrat có thể làm giảm nguy cơ sự cố mạch vành ở những người có HDL-cholesterol thấp, hoặc triglycerid cao, nhưng trước tiên nên dùng các statin (các chất ức chế HMG-CoA reductase). Các fibrat chỉ là thuốc điều trị hàng đầu đối với những người bệnh có nồng độ triglycerid huyết cao hơn 10 mmol/lít hoặc người không dung nạp được statin.

Dược động học

Ciprofibrat dễ hấp thu qua đường tiêu hóa. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt trong vòng 2 giờ sau khi uống. Thuốc liên kết mạnh với protein huyết tương và có thể chiếm chỗ và đẩy một số thuốc khác ra khỏi vị trí gắn kết, vì vậy nên điều chỉnh liều lượng của những thuốc này, nhất là các kháng vitamin K (xem mục Tương tác thuốc).

Nửa đời trong huyết tương của ciprofibrat khoảng 17 giờ. Vì vậy có thể dùng thuốc mỗi ngày 1 lần. Ciprofibrat được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không biến đổi và dạng liên hợp glucuronic. Nửa đời thải trừ thay đổi từ 38 đến 86 giờ ở người bệnh điều trị dài hạn. Ciprofibrat không bị tích lũy, các nồng độ trong huyết tương tỷ lệ thuận với liều được dùng. Ở người suy thận nặng, sự thanh thải của ciprofibrat bị giảm và nửa đời thải trừ tăng khoảng gấp đôi. Suy thận nhẹ làm chậm sự bài tiết nhưng không làm giảm mức độ bài tiết của ciprofibrat qua nước tiểu. Sự thanh thải của ciprofibrat không bị ảnh hưởng bởi thẩm tách huyết.

Chỉ định

Điều trị tăng cholesterol huyết (typ II_a) và tăng triglycerid huyết nội sinh ở người lớn, riêng biệt (typ IV) hoặc phối hợp (các typ II_b và III) khi chế độ ăn kiêng nghiêm ngặt chưa cho kết quả đầy đủ, nhất là cholesterol huyết vẫn cao sau khi ăn kiêng và/hoặc khi có những yếu tố nguy cơ kết hợp. Vẫn cần tiếp tục chế độ ăn kiêng khi dùng thuốc.

Chống chỉ định

Quá mẫn với ciprofibrat hoặc bất kỳ thành phần nào của chế phẩm. Rối loạn chức năng gan nặng.

Suy thận nặng nhất là khi Cl_{er} < 15 ml/phút, giảm albumin huyết, xơ gan mật nguyên phát, bệnh sỏi mật, hội chứng thận hư.

Không dùng phối hợp với các fibrat khác.

Thận trọng

Các tổn thương cơ, kể cả tiêu cơ vân đã được thông báo khi dùng các fibrat. Các ADR này xảy ra nhiều hơn khi bị suy thận hoặc hạ albumin huyết, thí dụ trong trường hợp hội chứng thận hư. Phải nghĩ đến tổn thương cơ ở bất kỳ người bệnh nào thấy đau cơ lan tỏa, cơ nhạy cảm đau và/hoặc creatinphosphokinase tăng (trên gấp 5 lần bình thường), phải ngừng thuốc và hỏi ý kiến thầy thuốc. Nguy cơ tổn thương cơ có thể tăng lên trong trường hợp phối hợp với một fibrat khác hoặc với một thuốc ức chế HMG-CoA reductase (statin). Tổn thương cơ phụ thuộc vào liều dùng, liều hàng ngày của ciprofibrat không được vượt quá 100 mg.

Giảm năng tuyển giáp có thể là nguyên nhân của rối loạn lipid huyết cần phải được chẩn đoán và điều chỉnh trước khi điều trị với ciprofibrat. Hơn nữa, bệnh này là một yếu tố nguy cơ của bệnh cơ, có thể làm tăng độc tính của fibrat đối với cơ.

Ở trẻ em, tính vô hại của điều trị dài hạn của ciprofibrat chưa được chứng minh và các tác dụng trên sự phát triển của một cơ thể đang lớn chưa được biết rõ, vì vậy chỉ nên dùng ciprofibrat khi có rối loạn lipid nặng và có đáp ứng với thuốc.

Nếu sau một thời gian dùng thuốc (3 đến 6 tháng) mà không giảm được nồng độ lipid huyết thanh ở mức độ thỏa đáng, thì cần xem xét cách điều trị bổ sung hoặc phác đồ điều trị khác. Ở một số người bệnh, thấy có tăng nhất thời các enzym gan. Vì vậy cần kiểm tra đều đặn các enzym gan, cứ 3 tháng một lần, trong 12 tháng đầu điều trị. Nếu AST và ALT tăng hơn gấp 3 lần giới hạn trên của bình thường, thi phải ngừng điều trị ciprofibrat.

Nếu kết hợp điều trị với các thuốc chống đông máu loại uống, cần thường xuyên kiểm tra tỷ lệ prothrombin và giám sát INR. Điều chỉnh liều của thuốc chống đông máu trong thời gian điều trị ciprofibrat và 8 ngày sau khi ngừng thuốc ciprofibrat.

Thời kỳ mang thai

Cho tới nay, trên lâm sàng, chưa thấy có bất kỳ tác dụng gây dị ứng hoặc gây độc hại với thận. Tuy vậy việc theo dõi ảnh hưởng của ciprofibrat đối với thai chưa đủ để loại trừ mọi nguy cơ.

Không có chỉ định kê đơn các fibrat cho phụ nữ mang thai, trừ các trường hợp tăng triglycerid nhiều (> 10 g/lít) mà chưa hiệu chỉnh được đầy đủ bằng chế độ ăn kiêng, có thể có nguy cơ viêm tụy cấp cho người mẹ.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có thông tin về sự phân bố của ciprofibrat vào sữa mẹ, nên không chỉ định ciprofibrat cho phụ nữ đang trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Chán ăn, buồn nôn, nôn, khó tiêu, tiêu chảy.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh: Nhức đầu, hoa mắt, chóng mặt, ngủ gà.

Da: Ban da, ngứa, mày đay, rụng tóc, mẩn cảm ánh sáng.

Máu: Thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, tăng enzym gan.

Cơ: Cảm giác đau cơ, yếu mệt, viêm cơ, tăng CPK.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Gan: Sỏi mật.

Sinh dục: Mất dục tính và liệt dương, giảm tinh trùng.

Cơ: Tiêu cơ vân.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi có nghi ngờ về khả năng xảy ra các bệnh về cơ như viêm cơ, tiêu cơ vân, hoặc khi nồng độ creatinphosphokinase tăng đáng kể, nên ngừng dùng ciprofibrat. Khi xảy ra các ADR của ciprofibrat như rối loạn thần kinh ngoại biên, nhức đầu nặng, bắt lực hãy tạm thời ngừng dùng ciprofibrat, các triệu chứng trên sẽ hết.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Phối hợp với chế độ ăn kiêng, ciprofibrat là một liệu pháp chữa triệu chứng dài hạn cần được giám sát hiệu quả định kỳ.

Liều lượng:

Liều hàng ngày là 100 mg dùng uống.

Ciprofibrat chống chỉ định với người suy thận nặng. Đối với người bệnh suy thận vừa, cho uống cách nhau với liều 100 mg.

Tương tác thuốc

Không dùng phối hợp với các fibrat khác vì có nguy cơ tăng các ADR như tiêu cơ vân.

Không nên phối hợp với các chất ức chế HMG-CoA reductase (statin), vì tăng nguy cơ ADR kiểu như tiêu cơ vân.

Ciprofibrat và các fibrat khác làm tăng tác dụng của các thuốc chống đông máu đường uống và tăng nguy cơ chảy máu.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản kín trong đồ bao gói, tránh ánh sáng ở nhiệt độ 25 °C.

Quá liều và xử trí

Khi xảy ra quá liều, tiến hành điều trị triệu chứng.

Thông tin quy chế

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

Tên thương mại

Modalim.

CIPROFLOXACIN

Tên chung quốc tế: Ciprofloxacin.

Mã ATC: J01MA02; S01AE03; S03AA07; S02AA15.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm fluoroquinolon.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng uống là ciprofloxacin hydrochlorid hoặc base, Dạng thuốc nhỏ mắt, mờ mắt hoặc nhỏ tai là ciprofloxacin hydrochlorid.

Dạng tiêm truyền tĩnh mạch là ciprofloxacin lactat.

Liều và hoạt lực của thuốc được biểu thị theo ciprofloxacin base: 1 mg ciprofloxacin tương ứng với 1,16 mg ciprofloxacin hydrochlorid và 1 mg ciprofloxacin tương đương với 1,27 mg ciprofloxacin lactat.

Viên nén: 100 mg; 250 mg; 500 mg; 750 mg.

Viên nén giải phóng chậm: 500 mg; 1 000 mg.

Nhũ dịch uống: 250 mg/5 ml; 500 mg/5 ml.

Thuốc tiêm truyền: 200 mg/100 ml; 400 mg/200 ml.

Thuốc tiêm (dung dịch đậm đặc) đê tiêm truyền tĩnh mạch: 10 mg/ml (200 mg hoặc 400 mg hoặc 1 200 mg).

Thuốc nhỏ mắt: 0,3%.

Thuốc nhỏ tai 0,2%; 0,3%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ciprofloxacin là một kháng sinh bán tổng hợp, có phổ kháng khuẩn rộng, thuộc nhóm fluoroquinolon. 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), nên ngăn sự sao chép của chromosom khiến cho vi khuẩn không sinh sản được nhanh chóng. Ciprofloxacin có tác dụng *in vitro* mạnh hơn acid nalidixic (quinolon không fluor hóa). Ciprofloxacin cũng có tác dụng với các vi khuẩn đã kháng lại kháng sinh thuộc các nhóm khác (aminoglycosid, cephalosporin, tetracyclin, penicilin...). Không như các kháng sinh beta lactam có tác dụng mạnh nhất đối với vi khuẩn nhạy cảm ở giai đoạn phát triển nhanh (pha log), ciprofloxacin diệt khuẩn ở cả giai đoạn phát triển nhanh và chậm. Đối với đa số vi khuẩn nhạy cảm, nồng độ tối thiểu diệt khuẩn (MBC) của ciprofloxacin cao gấp 1 - 4 lần MIC; MBC đôi khi cao gấp 8 lần MIC. Ở nồng độ đạt được trong điều trị, quinolon không tác động đến topoisomerase typ II ở động vật có vú, enzym này tương tự như ở vi khuẩn, nhưng hoạt động khác với DNA gyrase vi khuẩn và không gây siêu xoắn DNA (supercoiling). Tuy chưa xác định được ý nghĩa lâm sàng, ciprofloxacin có tác dụng ức chế hậu kháng sinh và có tác dụng đến chức năng miễn dịch. Tác dụng của thuốc giảm trong môi trường acid, trong nước tiêu nhưng không giảm trong huyết thanh.

Phổ kháng khuẩn:

Ciprofloxacin có phổ kháng khuẩn rất rộng, bao gồm phần lớn các mầm bệnh quan trọng. Thuốc có phổ kháng khuẩn tương tự một số fluoroquinolon khác như norfloxacin, ofloxacin. Tác dụng *in vitro* của ciprofloxacin với hầu hết các chủng vi khuẩn nhạy cảm tương tự hoặc hơi mạnh hơn ofloxacin và mạnh gấp hai lần norfloxacin.

Vi khuẩn ura khí Gram âm: Ciprofloxacin có tác dụng *in vitro* với chủng *Enterobacteriaceae* bao gồm *Escherichia coli* và

Citrobacter, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Serratia*, và *Yersinia* spp. Thuốc cũng có tác dụng với *Pseudomonas aeruginosa* và *Neisseria gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*) và *N. meningitidis*.

Những vi khuẩn Gram âm ura khí khác cũng nhạy cảm với ciprofloxacin như *Gardnerella vaginalis*, *Helicobacter pylori*, *Legionella* spp., *Pasteurella multocida* và *Vibrio* spp.

Ciprofloxacin cũng có hoạt tính thay đổi với *Acinetobacter* spp., *Brucella melitensis* và *Campylobacter* spp.

Như vậy phần lớn các vi khuẩn Gram âm, kể cả *Pseudomonas* và *Enterobacter* đều nhạy cảm với thuốc.

Các vi khuẩn gây bệnh đường hô hấp như *Haemophilus* và *Legionella* thường nhạy cảm, *Mycoplasma* và *Chlamydia* chỉ nhạy cảm vừa phải với thuốc. *Neisseria* thường rất nhạy cảm với thuốc. Vi khuẩn Gram dương ura khí: Ciprofloxacin có tác dụng với *Staphylococci*, bao gồm cả chủng sinh penicillinase và không sinh penicillinase, một số MRSA; *Streptococci*, riêng *Streptococcus pneumoniae* và *enterococci* kém nhạy cảm.

Vi khuẩn Gram dương khác nhạy cảm *in vitro* với ciprofloxacin là *Bacillus* spp.; ciprofloxacin có hoạt tính thay đổi với *Corynebacterium* spp.

Nói chung, các vi khuẩn Gram dương (các chủng *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Listeria monocytogenes*...) kém nhạy cảm hơn.

Vi khuẩn ký khí: Ciprofloxacin không có tác dụng trên phần lớn các vi khuẩn ký khí. Hầu hết các vi khuẩn ký khí, bao gồm *Bacteroides fragillis* và *Clostridium difficile* kháng ciprofloxacin, mặc dù một số chủng khác của *Clostridium* spp. có thể còn nhạy cảm.

Ciprofloxacin cũng có một vài tác dụng chống lại *Mycobacteria*, *Mycoplasma*, *Rickettsia*, *Chlamydia trachomatis* và *Ureaplasma urealyticum*.

Do cơ chế tác dụng đặc biệt của thuốc nên ciprofloxacin không có tác dụng chéo với các thuốc kháng sinh khác như aminoglycosid, cephalosporin, tetracyclin, penicilin...

Kháng thuốc

Kháng thuốc xảy ra ở mức độ khác nhau trên các vùng miền theo phân bố địa lý. Kháng thuốc phát triển trong quá trình điều trị với ciprofloxacin đã được báo cáo liên quan tới MRSA, *Ps. aeruginosa*, *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *C. jejuni*, *N. gonorrhoeae* và *Str. pneumoniae*. Kháng ciprofloxacin thường là qua trung gian nhiễm sắc thể, mặc dù kháng qua trung gian plasmid đã được ghi nhận.

Theo báo cáo của Chương trình giám sát quốc gia của Việt Nam về tính kháng thuốc của vi khuẩn gây bệnh thường gặp (1997) và thông tin số 4 năm 1999, thì ciprofloxacin vẫn có tác dụng cao đối với *Salmonella typhi* (100%), *Shigella flexneri* (100%). Các vi khuẩn đang tăng kháng ciprofloxacin gồm có *Staphylococcus aureus* kháng ciprofloxacin với tỉ lệ 20,6%, *Escherichia coli* kháng ciprofloxacin với tỉ lệ 27,8% và *S. pneumoniae* kháng ciprofloxacin với tỉ lệ 30%. Tình hình kháng kháng sinh ở các tỉnh phía nam có cao hơn các tỉnh phía bắc. Việc sử dụng ciprofloxacin cần phải thận trọng, có chỉ định đúng, vì kháng ciprofloxacin cũng giống như kháng các thuốc kháng sinh khác là một vấn đề ngày càng thường gặp.

Dược động học

Ciprofloxacin hấp thu nhanh và dễ dàng ở đường tiêu hóa. Khi có thức ăn và các thuốc chống toan, hấp thu thuốc bị chậm lại nhưng không bị ảnh hưởng đáng kể. Sau khi uống, nồng độ tối đa của ciprofloxacin trong máu xuất hiện sau 1 - 2 giờ với sinh khả dụng

là 70 - 80%. Với liều 250 mg (cho người bệnh nặng 70 kg), nồng độ tối đa trung bình trong huyết thanh vào khoảng 1,2 mg/lít. Nồng độ tối đa trung bình trong huyết thanh ứng với các liều 500 mg, 750 mg, 1 000 mg là 2,4 mg/lít, 4,3 mg/lít và 5,4 mg/lít. Nồng độ tối đa trong huyết tương sau khi truyền tĩnh mạch trong 30 phút với liều 200 mg là 3 - 4 mg/lít.

Khoảng từ 20% đến 40% nồng độ thuốc liên kết với protein huyết tương. Nửa đời thải trừ của thuốc ở trẻ em khoảng 2,5 giờ và người lớn khoảng 3 đến 5 giờ ở người bệnh có chức năng thận bình thường. Thời gian này dài hơn ở người bệnh bị suy thận và ở người cao tuổi.

Tuy nhiên, không cần điều chỉnh liều với người bệnh suy thận nhẹ và người cao tuổi không bị suy thận nặng. Nửa đời của ciprofloxacin kéo dài không đáng kể ở người bệnh xơ gan mạn tính ổn định và hầu hết các nghiên cứu cũng cho thấy được động học của ciprofloxacin không ảnh hưởng rõ rệt tới người bệnh bị tổn thương gan.

Ciprofloxacin được phân bố rộng khắp cơ thể và thẩm nhập tốt vào các mô, có nồng độ cao ở những nơi bị nhiễm khuẩn (các dịch cơ thể, các mô). Nồng độ trong mô thường cao hơn nồng độ trong huyết thanh, đặc biệt là ở các nhu mô, cơ, mao mạch và tuyến tiền liệt. Nồng độ trong dịch bạch huyết và dịch ngoại bào cũng gần bằng nồng độ trong huyết thanh. Nồng độ thuốc trong nước bọt, nước mũi, đờm, dịch ổ bụng, da, sụn và xương tuy có thấp hơn, nhưng vẫn ở mức độ thích hợp. Nếu màng não bình thường thì nồng độ thuốc trong dịch não tủy chỉ bằng 10% nồng độ trong huyết tương; nhưng khi màng não bị viêm, thuốc ngấm qua nhiều hơn. Ciprofloxacin đi qua nhau thai và bài tiết qua sữa mẹ. Trong mật cũng có nồng độ thuốc cao.

Các chất chuyển hóa: Ít nhất có 4 chất chuyển hóa hoạt động đã được xác định. Oxociprofloxacin xuất hiện chủ yếu trong nước tiểu và sulfociprofloxacin là chất chuyển hóa chính theo đường phân. Ciprofloxacin được đào thải chủ yếu qua nước tiểu nhờ lọc ở cầu thận và bài tiết ở ống thận. Các đường đào thải khác chiếm khoảng 1/3 là chuyển hóa ở gan, bài xuất qua mao mạch và bài qua niêm mạc vào trong lòng ruột (đây là cơ chế đào thải bù trừ ở người bệnh bị suy thận nặng).

Khoảng 40 - 50% liều uống được đào thải dưới dạng không đổi qua nước tiểu và khoảng 15% ở dạng chuyển hóa. Theo đường tiêm: Khoảng 70% liều tiêm đào thải dưới dạng không biến đổi sau 24 giờ và 10% dưới dạng các chất chuyển hóa. Đào thải qua phân trên 5 ngày: 20 - 35% liều uống và 15% liều tiêm tĩnh mạch.

Thể tích phân bố của ciprofloxacin rất lớn (2 - 3 lít/kg thể trọng) và do đó, lọc máu hay thẩm tách màng bụng chỉ rút đi được một lượng nhỏ thuốc.

Chỉ định

Ciprofloxacin được chỉ định cho các nhiễm khuẩn nặng mà các kháng sinh thông thường không còn tác dụng để tránh phát triển các vi khuẩn kháng ciprofloxacin.

Ciprofloxacin được dùng điều trị các nhiễm khuẩn gây bởi các tác nhân nhạy cảm bao gồm: Viêm đường tiết niệu trên và dưới; nhiễm khuẩn đường mật, những vết cắn hoặc côn trùng đốt bị nhiễm khuẩn, hạ cam, viêm tuyến tiền liệt; nhiễm khuẩn xương - khớp, bệnh xơ nang tụy nặng, viêm tai - mũi - họng (bao gồm cả viêm tai ngoài, tai giữa và viêm xoang), viêm xương - tuy xương; nhiễm khuẩn ở người có nguy cơ giảm miễn dịch (bệnh giảm bạch cầu trung tính ở người suy giảm miễn dịch), bệnh than; viêm màng trong tim do nhóm vi khuẩn HACEK, viêm dạ dày - ruột bao gồm *Campylobacter*, tả, *Salmonella*, lỵ trực tràng và viêm ruột do *Yersinica*, bệnh lậu, u hạt bẹn, viêm xương chậu, viêm phúc mạc, dịch hạch, viêm đường hô hấp dưới bao gồm nhiễm *Pseudomonas* ở người bị xơ nang tuyến tụy, trừ do *S.pneumoniae*, nhiễm *Rickettsia*

(bao gồm sốt Q, sốt nồi mụn, sốt typhus), nhiễm khuẩn huyết, bệnh thương hàn và phó thương hàn.

Thuốc có thể dùng trong nhiễm khuẩn da hoặc cấu trúc da do vi khuẩn Gram âm, mặc dù nhóm fluoroquinolon cũng có hoạt tính mạnh chống lại các vi khuẩn Gram dương.

Ciprofloxacin cũng được dùng để dự phòng bệnh não mô cầu, nhiễm khuẩn phẫu thuật và trong điều trị nhiễm *Mycobacteria* không do lao.

Ciprofloxacin cũng được dùng tại chỗ trong điều trị nhiễm khuẩn mắt và tai.

Chỉ định ở trẻ em: Nói chung, không khuyến cáo dùng ciprofloxacin cho trẻ em dưới 18 tuổi. Tuy vậy, vẫn được cấp phép dùng cho những trường hợp nặng, trên 1 năm tuổi như viêm đường hô hấp dưới do *Pseudomonas aeruginosa* ở trẻ bị xơ nang tụy, dự phòng và điều trị bệnh than do hít, và một số nhiễm khuẩn nặng khác mà lợi ích vượt hại, như nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng (viêm thận, bể thận). Ngoài ra, tuy chưa được phép nhưng vẫn chỉ định như bệnh than đường tiêu hóa, bệnh than ở da, dự phòng viêm màng não do não mô cầu, điều trị lâu ở trẻ trên 12 tuổi.

Chống chỉ định

Người có tiền sử quá mẫn với ciprofloxacin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc hoặc các quinolon khác; người bệnh đang điều trị với tizanidin.

Không được dùng ciprofloxacin cho người mang thai và thời kỳ cho con bú, trừ khi buộc phải dùng.

Thận trọng

Cần thận trọng khi dùng ciprofloxacin đối với người có tiền sử động kinh hay rối loạn hệ thần kinh trung ương, người bị suy chức năng gan hay chức năng thận, người thiếu glucose-6-phosphat dehydrogenase, người bị bệnh nhược cơ.

Cần duy trì uống đủ nước trong quá trình điều trị với ciprofloxacin và tránh để nước tiểu biến đổi quá kiềm do nguy cơ bị tình thế - niệu.

Nói chung, thuốc không nên dùng đối với người bệnh dưới 18 tuổi, phụ nữ mang thai, người mẹ đang cho con bú, trừ khi thật cần thiết và lợi ích của việc dùng thuốc lớn hơn các rủi ro vì ciprofloxacin và các fluoroquinolon liên quan như acid nalidixic gây thoái hóa sụn ở các khớp chịu trọng lực trong các nghiên cứu trên động vật chưa trưởng thành.

Viêm gan hoặc đứt gân đã xảy ra khi dùng kháng sinh nhóm quinolon. Nguy cơ này tăng lên khi dùng đồng thời với các corticosteroid, người cấy ghép tạng và người bệnh trên 60 tuổi. Phải ngừng điều trị ciprofloxacin nếu người bệnh bị đau sưng đứt gân và sau đó phải chống chỉ định dùng fluoroquinolon ở những người bệnh này.

Nên tránh tiếp xúc với ánh sáng mặt trời khi nắng gắt và đèn chiếu sáng có công suất lớn khi điều trị với ciprofloxacin.

Phải thận trọng khi dùng cho người cao tuổi vì tăng nguy cơ có khoảng QT kéo dài.

Phải chú ý đến mẫn cảm, đã xảy ra phản ứng phản vệ gây tử vong.

Phải ngừng thuốc khi có dấu hiệu đầu tiên phát ban, hoặc các dấu hiệu khác của mẫn cảm.

Phải tiêm truyền tĩnh mạch chậm trong 60 phút, nếu tiêm truyền nhanh dưới 30 phút và vào tĩnh mạch nhỏ, tăng nguy cơ kích ứng tại chỗ tiêm.

Khi dùng ciprofloxacin phải tránh gắng sức, luyện tập thể lực nặng và tăng nguy cơ đứt gân.

Dùng ciprofloxacin dài ngày có thể làm các vi khuẩn không nhạy cảm với thuốc phát triển quá mức. Nhất thiết phải theo dõi người bệnh và làm kháng sinh đồ thường xuyên để có biện pháp điều trị

thích hợp theo kháng sinh đồ.

Ciprofloxacin có thể làm cho các xét nghiệm vi khuẩn *Mycobacterium tuberculosis* bị âm tính.

Ciprofloxacin có thể gây hoa mắt, chóng mặt, đau óc quay cuồng, ảnh hưởng đến việc điều khiển xe cộ hay vận hành máy móc; đặc biệt là khi uống rượu.

Tránh sử dụng hoặc sử dụng thận trọng đối với người bệnh có khoảng thời gian QT kéo dài hoặc các yếu tố nguy cơ liên quan như rối loạn điện giải không kiểm soát được, nhịp tim chậm, bệnh tim đã có từ trước.

Cần hạn chế dùng cafein nếu xảy ra rối loạn tim và kích thích thần kinh quá mức.

Ciprofloxacin và các fluoroquinolon nên tránh dùng trong nhiễm MRSA do mức độ kháng cao.

Thời kỳ mang thai

Ciprofloxacin đi qua nhau thai, do được nồng độ trong màng ối và huyết thanh dây rốn. Chưa thấy nguy cơ gây quái thai trên động vật thí nghiệm hoặc trên người sau khi sử dụng ciprofloxacin trong thời kỳ mang thai. Tuy nhiên, do liên quan tới thoái hóa sụn ở động vật còn non trong nghiên cứu nên ciprofloxacin chỉ dùng cho người mang thai trong những trường hợp nhiễm khuẩn nặng mà không có kháng sinh khác thay thế.

Ciprofloxacin được khuyến cáo cho dùng đối với phòng và điều trị phụ nữ mang thai bị bệnh than. Nồng độ ciprofloxacin trong huyết thanh người mang thai có thể thấp hơn ở người không mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không dùng ciprofloxacin cho người cho con bú vì ciprofloxacin tích lại ở trong sữa và có thể đạt đến nồng độ gây hại cho trẻ. Nếu mẹ buộc phải dùng ciprofloxacin thì phải ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nói chung, ciprofloxacin dung nạp tốt. ADR của thuốc chủ yếu ở dạ dày - ruột, TKTW và da.

Thường gặp, ADR > 1/100

TKTU: Chóng mặt, mất ngủ, bồn chồn, lo lắng, tình trạng mờ màng, thao thức (tiêm tĩnh mạch), sốt (trẻ em khoảng 2%), đau đầu (tiêm tĩnh mạch).

Da: Phát ban (trẻ em khoảng 2%, người lớn khoảng 1%).

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng, khó tiêu (trẻ em 3%).

Gan: Tăng ALT và AST (người lớn 1%).

Tai chỗ: Phản ứng chỗ tiêm.

Đường hô hấp: Viêm mũi (trẻ em 3%).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Nhức đầu, sốt do thuốc.

Máu: Tăng bạch cầu ura eosin, giảm bạch cầu lympho, giảm bạch cầu đa nhân, thiếu máu, giảm tiểu cầu.

Tim - mạch: Nhịp tim nhanh.

TKTW: Kích động.

Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa.

Da: Nổi ban, ngứa, viêm tĩnh mạch nồng.

Chuyển hóa: Tăng tạm thời creatinin, bilirubin và phosphatase kiềm trong máu.

Cơ xương: Đau ở các khớp, sưng khớp.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ hoặc dạng phản vệ.

Máu: Thiếu máu tan máu, tăng bạch cầu, tăng tiểu cầu, thay đổi nồng độ prothrombin.

Thần kinh trung ương: Cơn co giật, lú lẫn, rối loạn tâm thần, hoang tưởng, mất ngủ, trầm cảm, loạn cảm ngoại vi, rối loạn thị giác kể cả ảo giác, rối loạn thính giác, ù tai, rối loạn vị giác và khứu giác, tăng áp lực nội soi.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng màng giã.

Da: Hội chứng da - niêm mạc, viêm mạch, hội chứng Lyell, ban đỏ da thành nốt, ban đỏ đa dạng tiết dịch.

Gan: Đã có báo cáo về một vài trường hợp bị hoại tử tế bào gan, viêm gan, vàng da ứ mật.

Cơ: Đau cơ, viêm gân (gân gót) và mô bao quanh. Có một vài trường hợp bị đứt gân, đặc biệt là ở người cao tuổi khi dùng phối hợp với corticosteroid.

Tiết niệu - sinh dục: Có tình thể niệu khi nước tiểu kiềm tính, đái ra máu, suy thận cấp, viêm thận kẽ.

Đau và tấy ráng vị trí tiêm truyền tĩnh mạch với viêm tĩnh mạch hoặc huyết khối tĩnh mạch.

Khác: Nhạy cảm với ánh sáng khi phơi nắng, phù thanh quản hoặc phù phổi, khó thở, co thắt phế quản.

ADR khác đối với tim mạch bao gồm: Phù nề, ngất, cơn bốc hỏa, đỗ mồ hôi. Kéo dài thời gian QT và loạn nhịp thất.

Bội nhiễm *Candida*, *Clostridium difficile* và *Streptococcus pneumoniae* cũng có thể xảy ra khi sử dụng ciprofloxacin.

ADR sau khi dùng ciprofloxacin tra mắt bao gồm nóng rát, khó chịu, nhuộm màu giác mạc, túa ở giác mạc, sẹo ánh sáng.

Khó chịu tại chỗ, đau hoặc ngứa cũng đã xảy ra sau khi dùng thuốc nhỏ tai có ciprofloxacin.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Để tránh có tình thể niệu, duy trì đủ lượng nước uống vào, không để nước tiểu quá kiềm.

Nếu bị ỉa chảy nặng và kéo dài trong và sau khi điều trị, người bệnh có thể đã bị rối loạn nặng ở ruột (viêm đại tràng màng giã). Cần ngừng ciprofloxacin và thay bằng một kháng sinh khác thích hợp (ví dụ vancomycin).

Nếu có bất kỳ dấu hiệu nào về tác dụng phụ cần ngừng dùng ciprofloxacin và người bệnh cần phải được điều trị tại một cơ sở y tế mặc dù các tác dụng phụ này thường nhẹ hoặc vừa và sẽ mau hết khi ngừng dùng ciprofloxacin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Liều và hoạt lực của ciprofloxacin hydrochlorid và ciprofloxacin lactat được biểu thị theo ciprofloxacin.

Đường uống: Dạng hỗn dịch và viên có thể uống vào thời gian không liên quan tới bữa ăn. Tuy nhiên dạng viên nén giải phóng chậm nên uống cùng với bữa ăn (tốt hơn là bữa ăn tối) để đạt được hấp thu tối đa.

Viên nén thông thường, viên nén giải phóng chậm, hỗn dịch không uống cùng với sữa, yogurt, các sản phẩm tăng cường calci (như nước ép quả) đơn độc (không kèm bữa ăn) vì hấp thu thuốc bị giảm nhiều. Tốt hơn là cho uống thuốc 2 giờ trước hoặc sau khi uống các sản phẩm tăng cường calci hoặc uống nhiều calci (trên 800 mg). Người bệnh cần được dặn uống nhiều nước và không uống thuốc chống táo大使 trong vòng 2 giờ sau khi uống thuốc.

Viên nén giải phóng chậm, khi uống nên nuốt cả viên; không bẻ hoặc nghiền hoặc nhai.

Đường truyền tĩnh mạch: Dung dịch đậm đặc ciprofloxacin lactat để tiêm chứa 10 mg/ml phải pha loãng với dung môi thích hợp (dung dịch tiêm natri clorid 0,9%, dung dịch tiêm dextrose 5%) tạo thành dung dịch chứa 1 - 2 mg/ml. Dung dịch ciprofloxacin lactat để tiêm truyền tĩnh mạch chứa 2 mg/ml trong thuốc tiêm dextrose 5% có thể dùng không cần pha loãng.

Thuốc nên truyền vào tĩnh mạch lớn và truyền chậm trong 60 phút để giảm đau và nguy cơ kích ứng mạch. Nếu các phản ứng xảy ra, chúng sẽ hết nhanh sau khi tiêm truyền xong; nhà sản xuất khuyến cáo không cần chống chỉ định tiêm truyền ciprofloxacin lactat sau đó trừ khi các phản ứng tái phát và nặng hơn.

Các viên giải phóng chậm không hoán đổi cho nhau và cũng không hoán đổi được với các dạng uống khác (viên thông thường, hỗn dịch uống) giải phóng hoạt chất tức thì. Trừ khi có chỉ dẫn khác, liều uống tương ứng với chế phẩm giải phóng tức thì. Chỉ dùng viên giải phóng chậm để điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu.

Chỉ tiêm truyền tĩnh mạch cho người bệnh không thể dung nạp hoặc không thể dùng đường uống. Chuyển sang uống khi triệu chứng lâm sàng cho phép.

Liều lượng:

Liều lượng tùy thuộc vào loại nhiễm khuẩn và mức độ nặng nhẹ của bệnh và cần được xác định tùy theo đáp ứng lâm sàng và vi sinh vật của người bệnh. Với đa số nhiễm khuẩn, việc điều trị cần tiếp tục ít nhất 48 giờ sau khi người bệnh không còn triệu chứng. Thời gian điều trị thường là 1 - 2 tuần nhưng với các nhiễm khuẩn nặng hoặc có biến chứng, có thể phải điều trị dài ngày hơn.

Điều trị ciprofloxacin có thể cần phải tiếp tục trong 4 - 6 tuần hoặc lâu hơn trong các nhiễm khuẩn xương và khớp. Ả chảy nhiễm khuẩn thường điều trị trong 3 - 7 ngày hoặc có thể ngắn hơn.

Trẻ em: Không khuyến cáo dùng cho trẻ em và thiếu niên (dưới 18 tuổi), nhưng khi thật cần thiết, có thể cho uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch trong 60 phút.

Liều chung: Uống: 20 mg/kg (tối đa 750 mg) 2 lần mỗi ngày.

Truyền tĩnh mạch: 10mg/kg (tối đa 400 mg) 3 lần mỗi ngày cho trẻ từ 1 tuổi trở lên.

Đối với trẻ nhỏ tuổi, BNFC khuyến cáo dùng liều sau:

Sơ sinh: 15 mg/kg uống hoặc 10 mg/kg truyền tĩnh mạch, uống hoặc tiêm ngày 2 lần.

Từ 1 tháng tuổi - 18 tuổi: 20 mg/kg (tối đa 750 mg) uống ngày 2 lần hoặc 10 mg/kg (tối đa 400 mg) 3 lần mỗi ngày.

Một số chỉ định đặc biệt đối với trẻ em:

Bệnh than do hít:

Nhiễm khuẩn than ở đường thở:

Uống: 15 mg/kg/lần, cách 12 giờ/lần, điều trị trong 60 ngày; liều tối đa 500 mg/lần.

Tiêm tĩnh mạch: 10 mg/kg/lần, cách 12 giờ/lần, điều trị trong 60 ngày, liều không vượt quá 400 mg/lần (800 mg/ngày).

Nhiễm khuẩn than ở da:

Uống: 10 - 15 mg/kg, cách 12 giờ, trong 60 ngày (liều tối đa 1 g/ngày); khi triệu chứng lâm sàng đã được cải thiện dùng amoxicilin 80 mg/kg/ngày chia làm 3 lần, cách nhau 8 giờ/lần để hoàn thiện trị liệu. Trong khi điều trị, nếu thấy phù rộm, tổn thương trên da, cổ thì chuyển sang tiêm tĩnh mạch: Ban đầu 10 - 15 mg/kg cách 12 giờ/lần, trong 60 ngày (liều tối đa 500 mg/lần); chuyển sang uống khi triệu chứng lâm sàng cho phép.

Viêm kết mạc nhiễm khuẩn: Dùng liều như người lớn.

Xo nang tụy: Nhiễm trùng hô hấp dưới do *Pseudomonas aeruginosa* ở trẻ bị xo nang tụy.

Uống: 40 mg/kg/ngày chia 2 lần cách nhau 12 giờ sau một tuần tiêm tĩnh mạch. Tông thời gian điều trị là 10 - 21 ngày.

Tiêm tĩnh mạch: 30 mg/kg/ngày chia 3 lần, cách 8 giờ một lần, trong 1 tuần trước khi điều trị đường uống.

Viêm đường tiết niệu có biến chứng hoặc viêm bể thận:

Uống: 20 - 30 mg/kg/ngày, chia làm 2 lần, cách nhau 12 giờ, trong 10 - 21 ngày; liều tối đa: 1,5 g/ngày.

Tiêm tĩnh mạch: 6 - 10 mg/kg/lần, cách 8 giờ một lần, trong 10 - 21 ngày (tối đa 400 mg/liều).

Dụ phòng viêm màng não: Dùng uống: Trẻ từ 1 tháng tuổi đến 5 tuổi: Liều đơn 125 mg; trẻ từ 5 - 12 tuổi: Liều đơn 250 mg; trẻ em từ 12 - 18 tuổi: Liều đơn 500 mg.

Loét giác mạc: Không khuyến cáo cho trẻ em dưới 1 tuổi. Dung dịch nhô mắt: Nhô mắt bị bệnh 2 giọt/lần, cách nhau 15 phút nhô

một lần trong 6 giờ đầu, sau đó 2 giọt/lần, cách nhau 30 phút 1 lần, Trong hai ngày tiếp theo: Nhô mắt cách một giờ một lần. Từ ngày thứ 3 đến ngày thứ 14: Nhô mắt cách nhau 4 giờ một lần (diều trị tối đa 21 ngày). Mỡ mắt: Bôi khoảng 1,25 cm với thuốc mỡ cách 1 - 2 giờ trong 2 ngày đầu sau đó cách 4 giờ cho 12 ngày tiếp theo. Người lớn:

Uống: 250 - 750 mg, cách 12 giờ/lần.

Tiêm tĩnh mạch: 200 - 400 mg cách 12 giờ/lần

Người lớn (khuyến cáo đối với một số bệnh cụ thể):

Bệnh than

Nhiễm khuẩn than ở đường thở (dự phòng sau phơi nhiễm):

Uống: 500 mg/lần, cách 12 giờ một lần, trong 60 ngày.

Tiêm tĩnh mạch: 400 mg cách 12 giờ một lần, trong 60 ngày.

Nhiễm khuẩn than ở da (diều trị):

Uống: 500 mg/lần, cách 12 giờ 1 lần trong 60 ngày. Khi có tổn thương toàn thân, phù nhiều, tổn thương ở đầu, cổ thì chuyển sang tiêm tĩnh mạch: 400 mg/lần, cách 12 giờ 1 lần, trong 60 ngày, chuyển sang uống khi triệu chứng lâm sàng cho phép.

Viêm kết mạc nhiễm khuẩn:

Dung dịch nhô mắt: 1 - 2 giọt vào mắt, 2 giờ một lần từ khi thức dậy, trong 2 ngày và 1 - 3 giọt cách 4 giờ một lần từ khi thức dậy trong 5 ngày tiếp theo.

Mỡ mắt: Tra 3 lần/ngày trong 2 ngày đầu và 2 lần/ngày cho 5 ngày tiếp sau đó.

Loét giác mạc:

Dung dịch nhô mắt: Nhô 2 giọt vào mắt bị bệnh/lần, cách nhau 15 phút nhô một lần trong 6 giờ đầu, sau đó 2 giọt/lần, cách nhau 30 phút 1 lần, trong khoảng thời gian tiếp theo sau 6 giờ đầu. Trong hai ngày tiếp theo: Nhô 2 giọt vào mắt cách một giờ một lần. Từ ngày thứ 3 đến ngày thứ 14: Nhô 2 giọt vào mắt cách nhau 4 giờ một lần.

Nhiễm khuẩn xương/khớp:

Uống 500 - 750 mg/lần, 2 lần/ngày trong 4 - 6 tuần.

Tiêm tĩnh mạch: Bệnh nhẹ đến vừa: 400 mg/lần, cách 12 giờ một lần trong 4 - 6 tuần. Bệnh nặng/biến chứng: 400 mg/lần, cách 8 giờ một lần trong 4 - 6 tuần.

Bệnh hạ cam: Uống 500 mg/lần, hai lần một ngày, trong 3 ngày.

Viêm màng trong tim do nhóm HACEK: Chỉ nên chỉ định dùng nếu điều trị bằng kháng sinh nhóm beta-lactam không có hiệu quả (không nên là lựa chọn đầu tiên):

Uống: 500 mg/lần, cách 12 giờ một lần, trong 4 tuần.

Tiêm tĩnh mạch: 400 mg/lần, cách 12 giờ một lần, trong 4 tuần.

Sốt do giám bạch cầu trung tính: Tiêm tĩnh mạch 400 mg/lần, cách 8 giờ một lần, trong 7 - 14 ngày.

Bệnh lậu:

Lậu không có biến chứng: Uống một liều đơn 250 - 500 mg (Có thể dùng đồng thời với doxycycline hoặc azithromycin, khi có thể nhiễm thêm *Chlamydia*).

Lậu lan tỏa: 500 mg/lần, ngày 2 lần, trong 7 ngày (lúc đầu điều trị với ceftriaxon 1 g/ngày, trong 24 - 48 giờ). Không nên dùng kháng sinh nhóm fluoroquinolone đối với lậu biến chứng hoặc bệnh lậu nặng trừ khi không có lựa chọn khác hoặc khi cây vi khuẩn còn nhạy cảm.

Ả chảy nhiễm khuẩn: Uống:

Nhiễm *Salmonella*: 500 mg/lần, 2 lần một ngày, trong 5 - 7 ngày.

Nhiễm *Shigella*: 500 mg/lần, 2 lần một ngày trong 3 ngày.

Ả chảy ở khách du lịch: Bệnh nhẹ: Một liều 750 mg; Bệnh trầm trọng: 500 mg/lần, 2 lần một ngày, trong 3 ngày.

Nhiễm *Vibrio cholerae*: Một liều 1 g.

Nhiễm khuẩn trong ổ bụng: Uống 500 mg/lần, cách 12 giờ một lần, trong 7 - 14 ngày.

Tiêm tĩnh mạch: 400 mg/lần, cách 12 giờ một lần, trong 7 - 14 ngày.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới, cấu trúc da: Uống 500 - 750 mg/lần, hai lần trong ngày, trong 7 - 14 ngày. Tiêm tĩnh mạch: Bệnh từ nhẹ đến vừa: 400 mg/lần, cách 12 giờ một lần, trong 7 - 14 ngày; bệnh nặng/biến chứng: 400 mg/lần, cách 8 giờ một lần, trong 7 - 14 ngày.

Viêm phổi bệnh viện: Tiêm tĩnh mạch 400 mg/lần, cách 8 giờ một lần, trong 10 - 14 ngày.

Viêm tuyến tiền liệt (mạn tính do nhiễm khuẩn): Uống 500 mg/lần, cách 12 giờ 1 lần, trong 28 ngày.

Viêm xoang cấp tính: Uống 500 mg/lần, cách 12 giờ một lần, trong 10 ngày.

Bệnh thương hàn: Uống 500 - 750 mg/lần, cách 12 giờ một lần, trong 7 - 14 ngày; bệnh nặng/biến chứng: Tiêm tĩnh mạch 400 mg/lần, cách 12 giờ một lần, trong 10 - 14 ngày.

Viêm đường tiết niệu:

Cấp tính không biến chứng, viêm bàng quang: Uống: Viên thông thường 250 mg/lần, cách 12 giờ một lần, trong 3 ngày; viên giải phóng chậm: 500 mg/lần/ngày, trong 3 ngày. Tiêm tĩnh mạch: 200 mg/lần, cách 12 giờ một lần, trong 7 - 14 ngày.

Viêm có biến chứng (bao gồm cả viêm bể thận): Uống viên thông thường 500 mg/lần, cách 12 giờ một lần, trong 7 - 14 ngày; viên giải phóng chậm: 1 000 mg/lần, cách 24 giờ một lần, trong 7 - 14 ngày. Tiêm tĩnh mạch: 400 mg/lần, cách 12 giờ một lần, trong 7 - 14 ngày.

Điều chỉnh liều ở người suy thận

Cần phải giảm liều ở người bị suy giảm chức năng thận hay chức năng gan. Trong trường hợp suy chức năng thận, nếu dùng liều thấp thì không cần giảm liều; nếu dùng liều cao phải điều chỉnh liều dựa vào độ thanh thải creatinin hoặc nồng độ creatinin trong huyết thanh.

Người lớn: Gợi ý điều chỉnh liều ở người suy thận theo bảng sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Gợi ý điều chỉnh liều lượng
30 - 50	Uống 250 - 500 mg/lần, cách 12 giờ một lần; hoặc tiêm tĩnh mạch liều thường dùng.
< 30	Viêm bàng quang cấp không biến chứng, uống viên giải phóng chậm: 500 mg/lần, cách 24 giờ một lần.
5 - 29	Uống 250 - 500 mg/lần, cách 18 giờ một lần. Tiêm tĩnh mạch: 200 - 400 mg, cách 18 - 24 giờ một lần.

Trẻ em và trẻ vị thành niên:

Hiện nay chưa có liều khuyến cáo đối với trẻ em có độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút. Các trẻ em có tổn thương thận vừa và nặng đều bị loại khỏi nghiên cứu.

Người bệnh thâm tách: Chỉ một lượng nhỏ ciprofloxacin được chuyển qua thâm phân máu hoặc màng bụng (10%); Liều thường dùng: Uống 250 - 500 mg/lần, cách 24 giờ một lần sau khi thâm tách.

Tương tác thuốc

Uống ciprofloxacin đồng thời với theophyllin, clozapin, ropinirol, tizanidin có thể làm tăng nồng độ của các thuốc này trong huyết thanh. Vì vậy, chống chỉ định dùng đồng thời ciprofloxacin với tizanidin; cần kiểm tra nồng độ theophyllin trong máu và có thể giảm liều theophyllin nếu buộc phải dùng 2 loại thuốc; với clozapin và ropinirol cũng có thể sử dụng có sự theo dõi lâm sàng với sự điều chỉnh liều khi cần thiết.

Ciprofloxacin làm tăng tác dụng của các thuốc chống đông uống như warfarin và thuốc uống chống đái tháo đường glibenclamid. Cần kiểm tra thường xuyên prothrombin huyết hoặc glucose huyết khi dùng các thuốc này.

Ciprofloxacin có thể làm tăng tác dụng của bendamustine, cafein, corticosteroid, pentoxifylin.

Methotrexat tiệt qua ống thận có thể bị ức chế bởi ciprofloxacin, làm tăng tác dụng độc của thuốc.

Dùng đồng thời các thuốc chống viêm không steroid (ibuprofen, indomethacin...), insulin sẽ làm tăng tác dụng phụ của ciprofloxacin. Các ion như nhôm, calci, magnesi, kẽm và sắt làm giảm sự hấp thu của ciprofloxacin uống khi cho uống đồng thời. Các chế phẩm có sắt (fumarate, gluconate, sulfate) làm giảm đáng kể sự hấp thu ciprofloxacin ở ruột; Các chế phẩm có kẽm ảnh hưởng ít hơn. Tránh dùng cùng lúc ciprofloxacin với các chế phẩm có sắt hoặc kẽm; nên uống các thứ thuốc này càng xa nhau càng tốt. Dùng chung thuốc chống toan có nhôm và magnesi sẽ làm giảm nồng độ trong huyết thanh và giảm sinh khả dụng của ciprofloxacin. Không nên uống ciprofloxacin cùng với các thuốc chống toan, cần uống các thuốc này xa nhau (nên uống thuốc chống toan 2 - 4 giờ trước khi uống ciprofloxacin) tuy cách này cũng không giải quyết triệt để được vấn đề.

Độ hấp thu ciprofloxacin có thể bị giảm đi một nửa nếu dùng đồng thời một số thuốc gây độc tế bào (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, cytosine arabinoside, mitozantron).

Nếu dùng cùng với didanosine thì nồng độ ciprofloxacin bị giảm đáng kể. Nên uống ciprofloxacin trước didanosine 2 giờ hoặc sau didanosine 6 giờ.

Uống chung với sucralfate sẽ làm giảm hấp thu ciprofloxacin một cách đáng kể. Nên cho uống kháng sinh 2 - 6 giờ trước khi uống sucralfate.

Ciprofloxacin và cyclosporin dùng đồng thời có thể gây tăng nồng độ creatinin huyết thanh. Nên kiểm tra creatinin huyết mỗi tuần 2 lần.

Nồng độ phenytoin trong huyết thanh bị thay đổi khi cho dùng cùng với ciprofloxacin.

Ciprofloxacin có thể làm giảm tác dụng của mycophenolate, phenytoin, sulfonurid, vắc xin thương hàn.

Ciprofloxacin nên tránh dùng cùng với quinidin, procainamide, amiodarone, sotalol và các thuốc cùng nhóm. Ciprofloxacin cũng nên tránh dùng với kháng histamine astemizole và terfenadine, cisapride, erythromycin, pentamidine, phenothiazine hoặc thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Probenecid làm giảm mức lọc cầu thận và giảm bài tiết ở ống thận, do đó làm giảm đào thải thuốc qua nước tiểu, làm tăng nồng độ của thuốc trong huyết tương.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén và nang ciprofloxacin hydrochloride trong lọ kín ở nhiệt độ dưới 30 °C, tránh ánh sáng cực tím mạnh.

Dung dịch ciprofloxacin hydrochloride trong nước có pH từ 1,5 đến 7,5, giữ ở nhiệt độ phòng có thể bền vững trong ít nhất 14 ngày.

Bảo quản dung dịch tiêm ciprofloxacin lactate đậm đặc ở nhiệt độ 5 - 25 °C và dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch ciprofloxacin ở nhiệt độ 5 - 30 °C. Chế phẩm thuốc tiêm phải bảo quản tránh ánh sáng và tránh để đóng băng. Thuốc tiêm bột và dung dịch đậm đặc để tiêm truyền tĩnh mạch sau khi pha loãng với dung môi thích hợp tạo thành dung dịch có nồng độ từ 0,5 - 2,0 mg/ml có thể ổn định trong 14 ngày khi bảo quản ở nhiệt độ phòng hoặc trong tủ lạnh ở 2 - 8 °C.

Bảo quản thuốc tra mắt ciprofloxacin hydrochloride ở nhiệt độ 2 - 30 °C, trong lọ kín tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Dung dịch tiêm truyền ciprofloxacin có pH từ 3,9 đến 4,5 và tương kỵ với các thuốc tiêm không ổn định về mặt lý hóa ở khoảng pH này. Đã thấy có tương kỵ giữa ciprofloxacin và heparin natri, giữa ciprofloxacin hoặc pefloxacin với penicillin, fluocloxacilin, amoxicilin, dạng kết hợp amoxicilin và kali clavulanat, aminophylin và clindamycin. Vì vậy, không được trộn thuốc tiêm ciprofloxacin với các thuốc tiêm khác có pH cao.

Quá liều và xử trí

Nếu đã uống phải một liều lớn thì cần xem xét để áp dụng những biện pháp sau: Gây nôn, rửa dạ dày, lợi niệu. Theo dõi người bệnh cẩn thận và điều trị hỗ trợ, ví dụ như truyền bù đủ dịch.

Thông tin qui chế

Ciprofloxacin 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

Agicipro; Amfacin; Aristin-C; Axoflox-500; Becacipro; Beekipocin; BinexRofcin Tab.; Biocip; Bloci; Brown & Burk Ciprofloxacin; Cadiciprolo; Ceflox-500; Cenpro; Centaurcip; Ceteco Ciprocent 500; Cifga; Cifin; Cisomed 500; Cifzy; Cilon RVN; Ciloxan; Cinarosip; Cifax; Cipad 500; Cipamtec; Ciplife; Ciplox; Ciploxe; Cipmedic; Cipmyan 500; Cipolon; Ciprinol; Ciprobay; Ciprofot; Ciproglobe; Ciproheal; Ciprolet; Ciprolotil; Cipromarksans; Cipronex-500; Ciphassone; Citopcin; Citrio; Ciox; Cixalof; Cixapro; Coducipro 500; Cophacip; C-Pac; CSTAT; Davylox; Decintear OPH; Demotini; Diflox; DlodgeCipro; Dorocipro; Ecip; Ecoflox 500; Euprocin; Eurocapro; Eyecipro; Flokinox; Fudcipro; Furect I.V; Gepfprol Infusion; Getcipro; Getoxl; Glocip 500; Gom Gom; H2K Ciprofloxacin infusion; Hadipro; Hadolmax; Hasancip; Heacipro; Huceti; Ikoquin-500; Isotic quiflocin; Kacipro; Kaprocin; Kinolinon; Ladinin Sol. IV INF.; Lufocin; Medicipro; Medxacin; Mekocipro; Meyercipro; Micipro; Nafacipro; NDC-Ciprofloxacin; Neuprolo; Opecipro 500; Oracipon; Pharmabay; Philproeye Eye Drops; Picaroxin; Picilox 200mg inj; pms-Ciprofloxacin; Prolaxi; Proxacin; Pycip; Quafacip; Quindrops; Quinobact; Quinrox; Qupron; Recipro; Rezocip; Robcipro; Samchundangcipmax eye drops; SaViCipro; Scanax 500; SCD Ciprofloxacin; Seozec; Sepratis; Serviflox 500; Silfo; Sungwon Adcock; Supolox 500; Sydracxin; Tarvicipro; Tiphacipro 500; Tocinpro; VacoCipdex; Viprolox 500; Young II Ciprofloxacin; Zecipox; Zybid 500.

CISAPRID

Tên chung quốc tế: Cisapride.

Mã ATC: A03FA02.

Loại thuốc: Thuốc tăng vận động dạ dày, ruột.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 10 mg, 20 mg.

Hỗn dịch để uống: 1 mg/ml (450 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cisaprid là một thuốc tăng vận động cơ trơn có cấu trúc hóa học giống metoclopramide. Thuốc có tác dụng tăng giải phóng acetylcholin từ đầu tận cùng dây thần kinh sau hạch của đám rối thần kinh cơ ruột và có tính chất đối kháng với thụ thể serotonin 5-HT₃ và là chất chủ vận thụ thể serotonin 5-HT₄ *in vitro*. Khác với metoclopramide, cisaprid không có tác dụng trực tiếp tiết acetylcholin, chống tiết dopamin hay không trực tiếp chống nôn

và không có ảnh hưởng đến tiết dịch vị hay prolactin huyết thanh. Cisaprid kích thích vận động tất cả các phần của đường tiêu hóa, kể cả thực quản và ruột già. Thuốc không có tác dụng lên chức năng dạ dày bình thường và không vượt quá cơ chế nội mô bình thường.

Cisaprid làm tăng nhu động thực quản và trương lực cơ thắt tâm vị ở người bệnh trào ngược dạ dày - thực quản. Cũng như metoclopramide, cisaprid tăng cường đẩy thức ăn ra khỏi dạ dày và tăng cường vận chuyển ở ruột từ tá tràng đến van hồi - manh tràng, do tác dụng kích thích cơ trơn của thuốc phối hợp sự vận động của dạ dày, môn vị và tá tràng. Tuy nhiên, không như metoclopramide, cisaprid cũng làm tăng vận động đại tràng và tăng đẩy thức ăn qua manh tràng và đại tràng lên đồng thời có thể làm tăng số lần đại tiện ở cả người khỏe và người bị táo bón, một phần cũng có thể do thuốc làm giảm trương lực cơ thắt hậu môn. Nghiên cứu điện sinh trên động vật cho thấy cisaprid kéo dài thời gian khử cực trên tim mà không làm chậm tính dẫn truyền, dẫn đến kéo dài điện thế tác động (hội chứng QT). Thuốc đã bị rút khỏi thị trường Mỹ và Anh.

Dược động học

Cisaprid được hấp thu nhanh sau khi uống, nồng độ đỉnh huyết tương đạt được sau 1 - 1,5 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối của cisaprid từ 35 - 40%. Thức ăn làm tăng sinh khả dụng của thuốc, nhưng không tăng mức độ hấp thu. Có tới 98% cisaprid liên kết với protein huyết tương, chủ yếu với albumin. Thể tích phân bố khoảng 2,4 lít/kg. Độ thanh thải là 6,0 lít/giờ. Tỷ lệ thuốc phân bố trong sữa/huyết tương là 0,045. Cisaprid được chuyển hóa nhiều nhờ CYP 3A4, thoát đầu thành norcisaprid, có tác dụng bằng khoảng 1/6 thuốc mẹ. Cisaprid bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không đổi với tỷ lệ < 1%. Norcisaprid được bài tiết qua đường thận và có tích lũy khi thận bị suy nặng. 90% thuốc được bài xuất ra phân và nước tiểu dưới dạng chuyển hóa.

Nồng độ cân bằng động lực trong huyết thanh người già cao hơn, vì nửa đời của cisaprid và/hoặc norcisaprid kéo dài vừa phải.

Nửa đời của thuốc ở người khỏe mạnh là 8,5 - 1,5 giờ, kéo dài ở người bị suy gan nặng, nhưng tăng không đáng kể ở người suy thận.

Chỉ định

Chứng ợ nóng về đêm, viêm thực quản do trào ngược dạ dày - thực quản. Điều trị duy trì viêm thực quản do trào ngược dạ dày. Táo bón mạn tính và loạn tiêu hóa chức năng.

Chứng dạ dày giảm co bóp.

Chứng giả tắc ruột kiểu thần kinh.

Chống chỉ định

Quá mẫn với cisaprid hoặc thành phần khác của thuốc.

Chảy máu đường tiêu hóa, tắc cơ học đường tiêu hóa.

Thủng đường tiêu hóa hoặc trường hợp bị nguy hiểm khi kích thích vận động đường tiêu hóa.

Suy đa tạng, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD).

Dùng đồng thời với ketoconazol, itraconazol, miconazol, fluconazol, erythromycin, clarithromycin, troleandomycin và ritonavir.

Người bệnh đã có khoảng QT kéo dài, người bệnh có nguy cơ bị kéo dài khoảng QT, như do bị giảm kali huyết hoặc thiếu magnezi, hoặc khi điều trị đồng thời với thuốc khác, có thể gây tăng khoảng QT.

Tiền sử có rối loạn nhịp thất, nhịp chậm, thiếu máu cơ tim, suy tim sung huyết.

Rối loạn điện giải (hạ K⁺ hoặc Mg²⁺).

Suy thận.

Trẻ sơ sinh đẻ non trong 3 tháng đầu sau sinh.

Thận trọng

Người mang thai, người cho con bú, trẻ đẻ non, có triệu chứng tắc cơ học.

Khi kích thích đường tiêu hóa có thể bị nguy hiểm như tắc, thủng và chảy máu đường tiêu hóa.

Những thông số cần theo dõi:

Theo dõi nồng độ thuốc trong huyết thanh khi bắt đầu và khi ngừng điều trị vì thuốc có khoảng điều trị hẹp.

Ở những người bệnh đang uống thuốc chống đông, theo dõi thời gian prothrombin trong vài ngày khi bắt đầu điều trị hoặc khi ngừng cisaprid.

Thời kỳ mang thai

Cisaprid gây độc với bào thai chuột cống và thỏ. Chưa có đủ nghiên cứu trên người mang thai. Chỉ nên dùng cisaprid cho người mang thai khi hiệu quả điều trị hơn hẳn rủi ro có thể xảy ra với bào thai.

Thời kỳ cho con bú

Cisaprid được bài tiết qua sữa mẹ, vậy nên thận trọng khi dùng thuốc trong thời kỳ cho con bú. Tác dụng trên trẻ em chưa được rõ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng phụ xuất hiện đôi khi phụ thuộc vào liều dùng, đôi khi không phụ thuộc. Thường gặp nhất là ỉa chảy và đau bụng (khoảng 10%).

Những phản ứng này thường xảy ra do tác dụng dược lý của cisaprid và dần sẽ hết.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Ỉa chảy, đau bụng, đầy hơi.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Đau đầu thoáng qua, chóng mặt.

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng quá mẫn, đỏ bừng da, ngứa, thở ngắn, sưng mặt.

Hệ thần kinh trung ương: Triệu chứng ngoài bó tháp, cơn động kinh.

Nội tiết: Bệnh to vú ở đàn ông, tiết nhiều sữa.

Gan: Tăng enzym gan.

Tiết niệu: Tiểu tiện nhiều lần.

Chú ý: Một số ít trường hợp có khoảng cách QT kéo dài và/hoặc có xoắn đỉnh đã thấy ở những người đã bị bệnh tim hoặc có nguy cơ loạn nhịp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Theo dõi tác dụng phụ, đặc biệt là ỉa chảy và co cứng bung.

Cần giảm liều khi thấy ỉa chảy ở trẻ em nhỏ. Nếu có đau bụng, với liều 20 mg/kg, thì liều khuyến cáo dùng trong 24 giờ nên giảm 1/2.

Liều lượng và cách dùng

Người lớn:

Điều trị triệu chứng ợ nóng về đêm hoặc viêm thực quản do trào ngược dạ dày - thực quản:

10 mg, 4 lần/ngày, uống 15 phút trước khi ăn và trước khi ngủ; có thể tăng liều tối 20 mg, 4 lần/ngày, nếu cần.

Điều trị duy trì viêm thực quản do trào ngược dạ dày - thực quản: 10 - 20 mg, 2 lần/ngày, tùy thuộc vào mức độ viêm nặng hay nhẹ lúc đầu.

Loạn tiêu hóa chức năng hoặc táo bón mạn tính: 5 - 10 mg, 3 lần/ngày.

Lịet nhẹ dạ dày triệu chứng: 10 mg, 3 - 4 lần/ngày.

Trẻ sơ sinh: 0,15 - 0,2 mg/kg/lần, 3 - 4 lần/ngày. Liều tối đa 0,8 mg/kg/ngày.

Trẻ em: 0,15 - 0,3 mg/kg/lần, 3 - 4 lần/ngày. Liều tối đa 10 mg/lần.

Chú ý: Với người bệnh suy gan nặng, giảm liều hàng ngày bằng 50% liều thông thường.

Sau thẩm tách máu, không cần phải tăng liều cisaprid.

Tương tác thuốc

Cisaprid làm tăng tác dụng an thần của các benzodiazepin và rượu.

Sự tăng đầy nhanh thức ăn khỏi dạ dày có thể ảnh hưởng đến mức độ hấp thu (tăng hoặc giảm) những thuốc uống khác.

Cisaprid có thể làm tăng thời gian đông máu ở người bệnh uống các thuốc chống đông.

Những thuốc ức chế CYP 3A4 ở gan có thể làm tăng đáng kể nồng độ cisaprid huyết thanh và làm kéo dài khoảng QT, dẫn đến loạn nhịp thất, xoắn đỉnh và thậm chí có thể tử vong.

Cisaprid làm tăng tác dụng của nifedipin, quinin.

Warfarin, diazepam, cimetidin, ranitidin, thuốc ức chế thần kinh trung ương, erythromycin, các macrolid và các chất chống nấm triazol như ketoconazol hoặc miconazol, các thuốc ức chế protease làm tăng nồng độ cisaprid.

Nước ép bưởi làm tăng sinh khả dụng của cisaprid.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở 15 - 25 °C, tránh ẩm và ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Nôn óc, sôi bụng, đầy bụng, đại, tiểu tiện nhiều lần.

Xử trí: Rửa dạ dày và/hoặc cho dùng than hoạt, theo dõi người bệnh chặt chẽ và điều trị hỗ trợ toàn thân.

Thông tin quy chế

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

Tên thương mại

Bansinica.

CISPLATIN

Tên chung quốc tế: Cisplatin.

Mã ATC: L01XA01.

Loại thuốc: Thuốc hóa trị liệu chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ 10 mg/20 ml, 25 mg/50 ml, 50 mg/100 ml.

Lọ 10 mg, 25 mg, 50 mg bột đông khô, kèm một ống dung môi để pha tiêm.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cisplatin là một thuốc ung thư chứa platin, có tác dụng độc với tế bào, chống u và có đặc tính sinh hóa học tương tự như các chất alkyl hóa. Thuốc thường được dùng trong nhiều phác đồ điều trị do tương đối ít gây độc cho huyết học. Cisplatin tạo thành các liên kết chéo bên trong và giữa các sợi DNA, nên làm thay đổi cấu trúc của DNA và ức chế tổng hợp DNA.

Ngoài ra, ở một mức độ thấp hơn, cisplatin ức chế tổng hợp protein và RNA. Thuốc không có tác dụng đặc hiệu trên một pha nào của chu kỳ tế bào. Cisplatin cũng có tác dụng ức chế miễn dịch gây mẫn cảm với quang tuyến và kháng vi khuẩn.

Cơ chế tế bào kháng thuốc chứa platin chưa được làm rõ, nhưng tế bào kháng thuốc có thể liên quan đến tế bào giảm hấp thu thuốc hoặc do tăng cường sửa chữa của DNA và có thể liên quan đến tăng trong tế bào nồng độ phức hợp sulphydryl gồm có glutathion

hoặc metallothionein. Glutathion có một vai trò chủ yếu bảo vệ tế bào chống lại tác động của một số độc tố bao gồm cả một số thuốc chống ung thư.

Dược động học

Dược động học thay đổi nhiều, tùy theo liều lượng, tốc độ truyền, bồi phụ nước qua đường tĩnh mạch và dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu. Mỗi liên quan giữa tác dụng điều trị hoặc độc tính với nồng độ cisplatin hoặc platin trong huyết tương chưa được xác định rõ ràng. Tuy nhiên, nghiên cứu *in vitro* cho thấy chỉ có cisplatin không gắn vào protein hoặc các sản phẩm chứa platin là gây độc cho tế bào. Hấp thu: Sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh cisplatin trong 1 - 5 phút, hoặc truyền tĩnh mạch nhanh trong 15 phút, nồng độ thuốc và platin trong huyết tương đạt ngay tối đa. Sau khi tiêm nhanh tĩnh mạch 1 liều 50 mg/m² cisplatin trong 3 - 5 phút cho người bệnh có chức năng thận bình thường, nồng độ đỉnh trong huyết tương của cisplatin nguyên vẹn là 2,3 microgam/ml, của platin toàn bộ là 4,7 microgam/ml và của platin không gắn vào protein là 2,7 microgam/ml. Khi truyền tĩnh mạch cisplatin trong vòng 6 hoặc 24 giờ, nồng độ huyết tương của platin toàn bộ tăng dần trong khi truyền, và đạt ngay đỉnh sau khi truyền hết. Sau khi truyền tĩnh mạch trong 6 giờ 1 liều 100 mg/m² cho người có chức năng thận bình thường, nồng độ đỉnh trong huyết tương của platin toàn bộ là 2,5 - 5,3 microgam/ml và của platin không gắn vào protein là 0,22 - 0,73 microgam/ml.

Truyền tĩnh mạch đồng thời cisplatin và manitol làm tăng nồng độ đỉnh trong huyết tương của platin không gắn vào protein, nhưng cũng có nghiên cứu cho rằng không có tác dụng đối với nồng độ trong huyết tương của cisplatin nguyên vẹn, platin toàn bộ hoặc platin không gắn vào protein.

Phân bố: Sau khi cho cisplatin bằng đường tĩnh mạch, platin được phân bố rộng rãi vào dịch và mô cơ thể với nồng độ cao nhất: thận, gan và tuyến tiền liệt; nồng độ thấp hơn: cơ bàng quang, tinh hoàn, tụy và lách; platin cũng phân bố vào tiêu tràng và đại tràng, tuyến thượng thận, tim, phổi, hạch, tuyến giáp, túi mật, tuyến úc, não, tiêu não, buồng trứng và tử cung. Platin tích lũy trong mô và tới 6 tháng sau khi tiêm vẫn còn phát hiện được. Platin phân bố ít nhất vào bạch cầu và hồng cầu. Thể tích phân bố platin ở người lớn sau khi tiêm tĩnh mạch: 20 - 80 lít. Platin phân bố nhanh vào dịch màng phổi, màng bụng sau khi truyền tĩnh mạch. Cisplatin vào sữa mẹ và có ít số liệu cho rằng thuốc qua nhau thai. Platin từ cisplatin, nhanh chóng gắn mạnh vào protein của các mô và huyết tương. Gắn này không đảo ngược được, và tăng theo thời gian. Dưới 2 - 10% platin trong máu không gắn vào protein vài giờ sau khi tiêm tĩnh mạch cisplatin.

Đào thải: Sau khi tiêm hoặc truyền tĩnh mạch cisplatin, nồng độ trong huyết tương của cisplatin nguyên vẹn, platin toàn bộ và platin không gắn vào protein giảm theo 1 pha và 2 pha tương ứng. Ở người có chức năng thận bình thường, sau khi tiêm hoặc truyền nhanh cisplatin, nửa đời thải trừ của cisplatin nguyên vẹn: khoảng 20 phút; platin toàn bộ: 8,1 - 49 phút ở pha đầu và 30,5 - 107 giờ ở pha cuối; platin không gắn vào protein: 2,7 - 30 phút ở pha đầu và 32 - 53,5 phút ở pha cuối.

Ở trẻ em có chức năng thận bình thường, nửa đời đào thải trong huyết thanh của platin toàn bộ: khoảng 25 phút ở pha đầu và 44 giờ ở pha cuối; của platin không gắn vào protein: khoảng 1,3 giờ. Chuyển hóa cisplatin chưa được biết đầy đủ. Cho tới nay chưa có chứng cứ nào về thuốc được chuyển hóa qua enzym. Cisplatin nguyên vẹn và các sản phẩm chứa platin được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu; platin đào thải qua phân không đáng kể. Cisplatin và các sản phẩm chứa platin trải qua tuần hoàn ruột - gan.

Sau khi tiêm hoặc truyền tĩnh mạch nhanh cisplatin ở người có chức

năng thận bình thường, khoảng 15 - 50% liều đào thải vào nước tiểu trong vòng 24 - 48 giờ, phần lớn trong 4 - 6 giờ đầu.

Ở người suy thận, đào thải cisplatin và các sản phẩm chứa platin chưa được đánh giá đầy đủ, có thể nồng độ trong huyết tương của platin không gắn protein tăng.

Cisplatin và/hoặc các sản phẩm chứa platin được loại bỏ rất ít qua thẩm phân máu.

Chỉ định

Cisplatin có thể dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc hóa trị liệu khác để điều trị:

Ung thư tinh hoàn đã di căn, ung thư buồng trứng giai đoạn muộn đã được phẫu thuật hoặc chiếu tia xạ.

Ung thư đầu và cổ đã trở với các thuốc khác.

Ung thư nội mạc tử cung, ung thư cổ tử cung, ung thư thực quản, ung thư phổi tế bào nhỏ và không tế bào nhỏ, một số ung thư ở trẻ em (u Wilms).

Ung thư bàng quang giai đoạn muộn không còn khả năng điều trị tại chỗ (phẫu thuật, tia xạ), cisplatin được dùng đơn độc trong trường hợp này. Không nên coi cisplatin là cách lựa chọn đầu tiên để chữa ung thư bàng quang, ung thư đầu và cổ, mà chỉ dùng phối hợp với các phương pháp phẫu thuật hoặc xạ trị để điều trị các ung thư đó ở giai đoạn muộn hoặc tái phát.

Chống chỉ định

Tuyệt đối: Bệnh nhân có tiền sử mẫn cảm với cisplatin hoặc với các hợp chất có platin.

Phụ nữ mang thai hoặc đang cho con bú.

Tương đối: Bệnh nhân có thương tổn thận, rối loạn thính giác hoặc bị suy túy.

Cisplatin cũng chống chỉ định ở bệnh nhân có nồng độ creatinin huyết thanh > 200 micromol/lít. Chỉ được dùng lại nếu nồng độ creatinin huyết thanh < 140 micromol/lít và urê máu < 9 micromol/lít.

Thận trọng

Cisplatin chỉ được dùng dưới sự theo dõi của thầy thuốc có kinh nghiệm điều trị bằng các thuốc độc với tế bào và chỉ khi xét thấy lợi ích dùng cisplatin lớn hơn nguy cơ do thuốc gây ra. Cần chuẩn bị đủ các phương tiện để có thể xử lý các tai biến.

Thuốc dễ gây thương tổn chức năng thận, nhà sản xuất khuyến cáo phải làm điện giải đồ, nồng độ creatinin huyết thanh và độ thanh thải creatinin, urê huyết trước khi bắt đầu điều trị và trước mỗi lần lặp lại liều trình cisplatin, phải ngừng thuốc nếu nồng độ creatinin huyết thanh trên 1,5 mg/dl; thương tổn thính giác, nhất là đối với trẻ em, nên cần đo thính lực trước và trong khi điều trị; suy túy xương, nhà sản xuất khuyên cáo phải giám sát số lượng tế bào máu ngoại vi hàng tuần hoặc cách 2 tuần; mất nước và dị ứng với hợp chất có platin. Cần chú ý đặc biệt khi dùng phối hợp cisplatin với các thuốc gây độc nhiều trên thận hoặc với các thuốc hóa trị liệu chống ung thư khác dễ bị tích lũy khi có thương tổn thận.

Thời kỳ mang thai

Cisplatin không được dùng cho người mang thai. Phụ nữ trong tuổi sinh đẻ nên dùng các biện pháp tránh thai thích hợp và chỉ dùng cisplatin khi cân nhắc thấy lợi ích hơn hẳn nguy cơ mà thuốc có thể gây ra. Nếu người bệnh mang thai trong khi dùng thuốc, cần được thông báo là thuốc có thể gây hại cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Cisplatin vào sữa mẹ. Do thuốc có nguy cơ cao gây tác hại nặng cho trẻ, không được cho trẻ bú trong khi mẹ dùng cisplatin.

Tác dụng không mong muốn ADR

Cisplatin có độc tính cao và thường ít được dung nạp hơn so với carboplatin. Các ADR chính làm hạn chế liều dùng do cisplatin

bao gồm các độc tính không do huyết học như độc tính đối với thận, thính lực, thần kinh, nôn, trong khi đó, liệu pháp carboplatin lại bị hạn chế bởi các độc tính về huyết học như giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu. Sự khác biệt về độc tính và дược động học của các thuốc có thể là yếu tố quyết định quan trọng trong lựa chọn cisplatin hay carboplatin.

Thường gặp, ADR > 1/100

Máu: Suy tủy xương (giảm bạch cầu, tiểu cầu và thiếu máu) thường vừa phải và hồi phục được (25%).

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn (100%). Chuyển hóa: Tăng acid uric máu (25%).

Thần kinh: Bệnh thần kinh ngoại biên, mất vị giác.

Niệu - sinh dục: Hoại tử ống thận kèm thoái hóa ống thận và phù kẽ (25%).

Tai: Ù tai, giảm thính lực (30%).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Gan: Tăng enzym gan (AST, phosphatase kiềm).

Chuyển hóa: Giảm magnesi huyết, giảm calci huyết, giảm kali huyết, giảm phosphat huyết.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ.

Tuần hoàn: Độc với tim.

Mắt: Giảm thị lực ở các mức độ khác nhau.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phản ứng phản vệ thường xuất hiện trong vòng vài phút sau khi dùng cisplatin và có thể khắc phục bằng tiêm tĩnh mạch epinephrin, corticosteroid và thuốc kháng histamin.

Độc tính với thận: Suy thận do tích lũy và tùy thuộc liều dùng làm hạn chế liều cisplatin. Độc tính với thận thường xuất hiện vào tuần thứ hai sau điều trị, biểu hiện bằng tăng urê, acid uric và creatinin máu và giảm độ thanh thải creatinin. Truyền dịch trước và sau điều trị sẽ làm giảm độc tính với thận. Chức năng thận phải được phục hồi mới được dùng thuốc tiêm.

Suy tủy xương cũng do tích lũy và tùy thuộc liều dùng. Tiểu cầu và bạch cầu giảm nhiều nhất thường sau 18 - 23 ngày (trong khoảng 7 - 45 ngày) và hầu hết các bệnh nhân phục hồi sau 39 ngày (khoảng 13 - 62 ngày). Giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu nặng hơn nếu dùng liều trên 50 mg/m². Chỉ được dùng lại cisplatin khi tiểu cầu trên 100 000/mm³ và bạch cầu trên 4 000/mm³.

Thiếu máu: Hemoglobin giảm trên 2 g/100 ml máu ở một số lớn bệnh nhân, thường sau vài đợt điều trị. Trong những trường hợp nặng, có thể cần truyền hồng cầu. Đã có báo cáo thấy thiếu máu tiêu huyết có test Coombs dương tính khi dùng cisplatin. Ở những người nhạy cảm, dùng cisplatin những đợt sau đó có thể làm tăng tiêu huyết.

Buồn nôn và nôn: Thường bắt đầu 1 - 4 giờ sau khi dùng thuốc và có thể kéo dài đến một tuần. Buồn nôn và nôn xảy ra ở hầu hết các bệnh nhân được điều trị bằng cisplatin và đôi khi nôn nhiều quá nên phải giảm liều hoặc ngừng điều trị. Có thể làm giảm bớt bằng thuốc chống nôn.

Độc tính với thính giác: Thường xảy ra khi thuốc tích lũy hoặc dùng liều cao. Thường gặp ù tai và giảm thính lực, ù tai thường khôi, chỉ kéo dài vài giờ đến một tuần sau khi ngừng điều trị. Giảm thính lực ở tần số 4 000 - 8 000 Hz, một bên tai hoặc cả hai bên; đôi khi nói chuyện bình thường cũng không nghe được. Độc tính ở tai nặng hơn ở trẻ em. Tần số và cường độ rối loạn thính giác tăng khi điều trị lặp lại. Thương tổn nặng có thể không hồi phục. Cần kiểm tra thính lực để tránh các triệu chứng độc với thính giác.

Rối loạn điện giải và chuyển hóa: Giảm magnesi huyết thường xảy ra, có thể do thương tổn ống thận làm thất thoát các ion magnesi; sau đó là giảm calci huyết và gây ra chuột rút, giật rung, run hoặc co giật; do đó cần theo dõi các chất điện giải.

Có thể xảy ra tăng acid uric huyết, đặc biệt khi dùng liều cao trên 50 mg/m². Nồng độ acid uric cao nhất xảy ra khoảng 3 - 5 ngày sau khi dùng thuốc. Dùng allopurinol có thể làm giảm nồng độ acid uric trong huyết thanh.

Độc tính với thần kinh: Các biểu hiện thần kinh bị nhiễm độc thường thấy sau đợt điều trị kéo dài (4 - 7 tháng), gồm có dị cảm đầu chi, rung giật, yếu cơ, mất vị giác, chuột rút, co giật ở một số bệnh nhân. Thương tổn có thể không phục hồi. Nếu những triệu chứng trên bắt đầu xảy ra, phải ngừng thuốc.

Mắt: Thị lực giảm với các mức độ khác nhau sau khi dùng cisplatin, đặc biệt là khi phối hợp với các thuốc chống ung thư khác. Thị lực hầu hết được phục hồi sau khi ngừng cisplatin.

Độc tính với gan: Cisplatin vào gan nhiều và gây độc cho gan: AST và phosphatase kiềm tăng. Cần thận trọng khi gan đang có thương tổn.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Cisplatin được truyền tĩnh mạch. Thuốc cũng được tiêm vào trong động mạch và trong màng bụng. Bộ truyền tĩnh mạch không được chứa nhôm. Phải đọc kỹ hướng dẫn sử dụng của nhà sản xuất.

Phải tiếp nước đầy đủ cho người bệnh trước và trong 24 giờ sau khi cho cisplatin để bảo đảm tiêu tiện tốt và giảm thiểu độc tính cho thận. Nhà sản xuất thường khuyến cáo truyền tĩnh mạch 1 - 2 lít dịch trong 8 - 12 giờ trước khi cho thuốc. Ở người lớn, trừ khi có chống chỉ định, thường truyền dịch duy nhất hoặc kèm theo manitol và/hoặc furosemid với tốc độ ban đầu đủ để duy trì bài niệu 150 - 400 ml/giờ trong khi cho cisplatin và ít nhất trong 4 - 6 giờ sau khi cho cisplatin, và sau đó, duy trì bài niệu 100 - 200 ml hoặc hơn mỗi giờ trong 18 - 24 giờ tiếp theo, hoặc cho tới khi ngừng nôn và có thể uống được. Thường cho thêm kali clorid (10 - 20 mEq/lít) vào dịch truyền trong khi cho cisplatin và/hoặc sau khi cho cisplatin để bù mất kali. Truyền tĩnh mạch: Nhà sản xuất khuyến cáo pha loãng liều cisplatin cần thiết vào 2 lít dung dịch dextrose (glucose) 5% và dung dịch natri clorid 0,33% hoặc 0,45% chứa 18,75 g manitol mỗi lít (nghĩa là 37,5 g trong 2 lít) và truyền tĩnh mạch trong vòng 6 - 8 giờ. Cần phải theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Truyền vào động mạch: Cisplatin thường được pha vào dung dịch natri clorid 0,9% (300 ml cho liều < 300 mg và 450 ml cho liều > 300 mg) chứa một lượng nhỏ heparin natri (thí dụ 3 000 đơn vị) và truyền trong vòng 2 - 4 giờ (dao động 1 - 24 giờ).

Truyền nhỏ giọt vào trong màng bụng: Qua ống thông Tenckhoff hoặc ống thông dùng trong thẩm phân màng bụng, sau khi đã dẫn lưu một phần hoặc toàn bộ khoang màng bụng. Liều cisplatin đã được pha vào 2 lít dung dịch natri clorid 0,9% âm và cho chảy theo trọng lực trong 10 phút; Sau 4 giờ để lưu, khoang bụng được dẫn lưu càng nhiều càng tốt.

Liều lượng: Liều cisplatin phải dựa vào đáp ứng lâm sàng thận, huyết học và thính lực và dung nạp thuốc của người bệnh để đạt được kết quả điều trị tối đa với tác dụng phụ tối thiểu. Thầy thuốc phải tham khảo kỹ các phác đồ đã công bố về liều lượng của cisplatin và các thuốc hóa trị liệu khác, phương pháp và trình tự cho thuốc. Với liều thường dùng, một liệu trình cisplatin không được dùng quá 1 lần cách nhau 3 - 4 tuần. Không được lặp lại liệu trình cisplatin nếu chức năng thận, huyết học và thính lực chưa trở về giới hạn có thể chấp nhận được và luôn luôn phải sẵn sàng đối phó phản ứng phản vệ. Cisplatin là một thuốc có nguy cơ gây nôn cao, nên phải

cho thuốc chống nôn.

Ung thư tinh hoàn: Liều thông thường trong phối hợp hóa trị liệu (thí dụ với bleomycin và etoposid): Cisplatin 20 mg/m² diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch hàng ngày trong 5 ngày liên, cách 3 tuần/1 liệu trình cho 3 hoặc 4 liệu trình. Thường chỉ cần 3 liệu trình.

Ung thư buồng trứng (giai đoạn muộn): Khi phối hợp với paclitaxel, liều cisplatin 75 mg/m² diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi 3 tuần. Khi phối hợp với cyclophosphamid, liều thông thường cisplatin 50 - 100 mg/m² diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi 3 - 4 tuần. Nếu cisplatin dùng đơn độc, nhà sản xuất khuyến cáo liều 100 mg/m² diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi 4 tuần, nhưng một số thầy thuốc chuyên khoa khuyên cáo liều 50 - 100 mg/m² diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi 3 tuần.

Ung thư bàng quang (giai đoạn muộn): Liều thông thường cisplatin: 50 - 70 mg/m² diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi 3 - 4 tuần, phụ thuộc vào mức độ xạ trị và/hoặc hóa trị liệu trước. Đối với người bệnh đã được điều trị mạnh từ trước, liều ban đầu khuyên cáo: 50 mg/m² diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi 4 tuần.

Ung thư vùng đầu và cổ: Cisplatin đơn độc: 80 - 120 mg/m² diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi 3 tuần hoặc 50 mg/m² diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch vào ngày thứ nhất và ngày thứ 8 của mỗi 4 tuần. Nếu dùng phối hợp, liều cisplatin thông thường là 50 - 120 mg/m² diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch, số lần dùng thuốc phụ thuộc vào phác đồ đã dùng.

Ung thư cổ tử cung: Ung thư cổ tử cung xâm lấn: Cisplatin đơn độc: 40 mg/m² diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi tuần, phối hợp với xạ trị, cho tới tối đa 6 liều. Khi kết hợp với hóa trị liệu (thí dụ cisplatin và fluorouracil), cisplatin 50 - 75 mg/m² diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch cùng với xạ trị tùy theo phác đồ đã dùng.

Ung thư cổ tử cung tái phát hoặc di căn: Cisplatin đơn độc hoặc phối hợp: 50 mg/m² diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi 3 tuần, cho tới tối đa 6 liều.

Ung thư phổi không tế bào nhỏ: Khi dùng phối hợp hóa trị liệu, cisplatin: 75 - 100 mg/m² diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi 3 - 4 tuần, phụ thuộc vào phác đồ.

Ung thư thực quản (giai đoạn muộn): Cisplatin đơn độc: 50 - 120 mg/m² diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi 3 - 4 tuần. Khi phối hợp với hóa trị liệu khác, cisplatin: 75 - 100 mg/m² diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi 3 - 4 tuần.

Liều tiêm trong động mạch: (để điều trị ung thư khu trú trong 1 vùng, bao gồm ung thư bàng quang giai đoạn muộn, di căn do u melanin ác tính, sarcom xương). Liều cisplatin: 75 - 150 mg/m² diện tích cơ thể, cách nhau 2 - 5 tuần, ít nhất 1 - 4 liệu trình.

Liều tiêm trong màng bụng: Để điều trị u trong màng bụng (carcinom, carcinoid, u trung biểu mô buồng trứng) gây cổ trướng. Cisplatin: 60 - 100 mg/m² 1 lần mỗi 3 tuần.

Treatment: Liều chưa được xác định. Để điều trị sarcom xương, hoặc u nguyên bào thần kinh, cisplatin đã được dùng với liều 90 mg/m² diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi 3 tuần hoặc 30 mg/m² diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi tuần. Để điều trị u não tái phát, cisplatin đã được cho 60 mg/m² diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi ngày trong 2 ngày liên, mỗi 3 - 4 tuần.

Suy thận: Chống chỉ định.

Thao tác và xử lý thuốc thải bỏ

Cũng như đối với tất cả các thuốc chữa ung thư, người thao tác pha dung dịch tiêm cisplatin phải được huấn luyện chu đáo. Nên pha dung dịch tiêm cisplatin ở một phòng riêng.

Trong khi thao tác với cisplatin, phải có áo choàng bảo vệ, khẩu trang, găng tay, kính bảo hộ. Nếu không may thuốc dây vào da hoặc niêm mạc, phải rửa ngay bằng xà phòng và nước thật kỹ.

Phải dùng bơm tiêm có pit-tông vừa khít, ruột kim tiêm phải rộng

để tránh tạo 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 và các vật dụng có dính cisplatin phải được cho vào túi ni lông 2 lần và thiêu cháy ở 1 100 °C.

Thuốc bị rơi vãi và cách xử trí: Nếu thuốc bị rớt ra ngoài, cần không chê vùng bị nhiễm. Người xử trí cần dùng 2 lần găng, đeo khẩu trang, mặc áo choàng và đeo kính phòng hộ. Hạn chế vùng nhiễm bằng cách phủ lên đó một khăn thấm hút hoặc các hạt hấp thụ. Cũng có thể xử lý bằng natri hypoclorit 5%. Thu thập tất cả các vật liệu dính thuốc và các mảnh vỡ cho vào một túi bằng chất dẻo, kín, có ghi bên ngoài là “Rác rất độc với tế bào, cần thiêu cháy ở 1 100 °C”. Vùng nhiễm thuốc sau khi đã xử lý, cần rửa sạch với rất nhiều nước.

Tương tác thuốc

Các thuốc độc với thận và với tai như các kháng sinh aminoglycosid hoặc các thuốc lợi niệu tác dụng trên quai Henle làm tăng tác dụng độc trên thận và trên tai của cisplatin.

Cisplatin tương tác với phenytoin. Nghiên cứu trên động vật cho thấy cisplatin có tác dụng hiệp đồng với etoposid, bleomycin, doxorubicin, fluorouracil, methotrexat, vinblastin, vincristin đối với một số u.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc đỗ ở 15 - 25 °C. Không đỗ trong tủ lạnh. Tránh ánh sáng.

Tương ky

Có thể trộn cisplatin với các thuốc kim té bào khác trong điều trị một số loại ung thư như vinblastin, bleomycin, actinomycin D, cyclophosphamid, doxorubicin, hexamethylmelamin, 5-fluorouracil, methotrexat.

Hóa trị liệu phối hợp gồm cisplatin, bleomycin, etoposid và vinblastin điều trị kết quả tới 85% bệnh nhân ung thư tinh hoàn tiến triển. Thuốc cũng có ích trong ung thư buồng trứng, đặc biệt khi dùng với paclitaxel, cyclophosphamid hoặc doxorubicin. Điều đáng lưu ý là thuốc làm cho các tế bào ung thư tăng nhẹ cảm khi chiếu tia.

Cisplatin tương tác với nhôm, tạo thành kết tủa đen, vì vậy, các dụng cụ tiêm truyền không được chứa nhôm.

Quá liều và xử trí

Xử trí: Tuy hiện nay chưa xác định được thuốc giải độc cho cisplatin dùng quá liều, một số hợp chất sulfhydryl (thiol) ái nhán (gây khử) (như glutathion, acetylcysteine, mesna) có thể làm bất hoạt cisplatin và tác động như những chất bảo vệ hóa học (như bảo vệ chống lại độc tính với thận). Tuy nhiên, tiềm năng lợi ích của các thuốc này còn phải được xác định. Lợi ích của nhiều thuốc đó, nếu có, còn bị hạn chế nếu cho muộn vài giờ sau khi dùng cisplatin, vì đa số platin đã có thể gắn vào protein và không ở dạng phản ứng. Về lý thuyết, các thuốc dithiocarbamat (như dithiocarb DDTC, amifostin) có thể có tiềm năng lợi ích hơn, vì các thuốc này có thể phản ứng với platin ngay cả sau khi gắn vào protein và có thể kích thích đào thải một lượng lớn platin qua mật. Vai trò của các thuốc trên cần phải làm sáng tỏ thêm.

Khi ngộ độc và dùng quá liều, thường điều trị theo triệu chứng. Thảm phân máu ít loại bỏ được platin, ngay cả thực hiện trong vòng 4 giờ đầu. Thay rút huyết tương có thể loại bỏ được platin gắn vào protein, như vậy cải thiện được nhiễm độc. Nếu nôn liên tục, có thể dùng các thuốc chống nôn (thuốc đối kháng thụ thể serotonin typ 3, dexamethason và aprepitant). Các thuốc tạo máu (như sargramostim [GM-CSF] có thể giúp ích trong xử trí suy tủy và thảm phân máu có thể cần để xử trí suy thận).

Thông tin qui chế

Cisplatin 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

Cispa-50; Cisplaton; DBL Cisplatin; Kupunistin; Platosin.

CLARITHROMYCIN

Tên chung quốc tế: Clarithromycin.

Mã ATC: J01FA09.

Loại thuốc: Kháng sinh macrolid bán tổng hợp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén, viên bao phim: 250 mg và 500 mg.

Viên nén, viên bao phim tác dụng kéo dài: 500 mg.

Hỗn dịch uống: 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml.

Thuốc tiêm truyền (dạng thuốc tiêm bột): Lọ 500 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Clarithromycin là kháng sinh macrolid bán tổng hợp. Clarithromycin thường có tác dụng kìm khuẩn đối với nhiều vi khuẩn Gram dương và một số vi khuẩn Gram âm. Thuốc có thể có tác dụng diệt khuẩn ở liều cao hoặc đối với những chủng rất nhạy cảm. Clarithromycin ức chế sự tổng hợp protein ở vi khuẩn nhạy cảm bằng cách gắn với tiểu đơn vị 50S ribosom, vì vậy ngăn chặn sự di chuyển của aminocyl transfer-RNA và ức chế sự tổng hợp polypeptid. Vị trí tác dụng của clarithromycin cũng là vị trí tác dụng của erythromycin, clindamycin, lincomycin và cloramphenicol.

Phổ kháng khuẩn:

In vitro, clarithromycin có tác dụng tương tự hoặc mạnh hơn erythromycin đối với các vi khuẩn nhạy cảm với erythromycin và cũng có hoạt tính chống một số vi sinh (như *Mycobacteria* không điển hình, *Toxoplasma*).

Vi khuẩn nhạy cảm:

Vi khuẩn hiếu khí Gram dương: Clarithromycin có tác dụng *in vitro* mạnh hơn erythromycin đối với các vi khuẩn nhạy cảm *streptococci* và *staphylococci*.

Clarithromycin cũng có tác dụng trên một vài trực khuẩn hiếu khí Gram dương như *Listeria monocytogenes* và một số *Corynebacterium*.

Vi khuẩn hiếu khí Gram âm: *In vitro*, clarithromycin có hoạt tính đối với một số vi khuẩn Gram âm như *Neisseria gonorrhoeae* và *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Pasteurella multocida*. Clarithromycin có tác dụng *in vitro* mạnh hơn erythromycin với *Legionella spp.*, *Campylobacter spp.*, *Bordetella pertussis*. Clarithromycin có tác dụng với hầu hết các chủng *Helicobacter pylori*; thuốc có tác dụng trên *Helicobacter pylori* mạnh hơn các macrolid khác.

Clarithromycin có tác dụng mạnh hơn erythromycin và azithromycin đối với *Mycobacteria* bao gồm *Mycobacterium avium* phức hợp, và *M. leprae*.

Các vi khuẩn hiếu khí khác: Clarithromycin có tác dụng với *Mycoplasma pneumonia*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis* và một số chủng của *C. pneumoniae*.

Vi khuẩn ký khí: *In vitro*, clarithromycin có hoạt tính với hầu hết các chủng *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium perfringens*, *Propionibacterium acnes*, các chủng *Prevotella spp.*, *Bacteroides fragilis*.

Các vi khuẩn khác nhạy cảm với thuốc bao gồm *Toxoplasma gondii*,

Gardnerella vaginalis, *Borrelia burgdorferi* và *Cryptosporidiosis*.

Chất chuyển hóa 14-hydroxy clarithromycin có hoạt tính và có thể hiệp đồng *in vitro* với thuốc mè để làm tăng đáng kể hoạt tính của clarithromycin trên lâm sàng đối với *Haemophilus influenzae*, *Legionella spp.*

Kháng thuốc:

Kháng các kháng sinh macrolid thường liên quan đến thay đổi ở vị trí đích gắn với kháng sinh, nhưng kháng thuốc cũng còn do sự tăng cường đầy kháng sinh ra ngoài của vi khuẩn. Sự kháng thuốc có thể qua trung gian nhiễm sắc thể hoặc plasmid. Vi khuẩn kháng macrolid tạo ra một enzym làm methyl hóa adenin còn dư lại ở RNA của ribosom và cuối cùng ức chế kháng sinh gắn vào ribosom.

Các vi khuẩn kháng erythromycin thường kháng tất cả các macrolid vì những thuốc này đều kích thích enzym methylase.

Kháng erythromycin của *Streptococcus pneumoniae* thường kháng chéo với clarithromycin. Các chủng vi khuẩn kháng penicillin cũng kháng cao với clarithromycin và đã phân lập được *Helicobacter pylori* kháng thuốc. Do sự kháng thuốc phát triển nhanh với *M. avium* khi dùng riêng clarithromycin nên liệu pháp điều trị kết hợp thường được khuyến cáo.

Hầu hết các *enterococci* như *Enterococcus faecalis* đã kháng cả clarithromycin và erythromycin.

Kháng thuốc đã xảy ra với các vi khuẩn như: *Staphylococcus* kháng oxacilin, *Staphylococcus coagulase* âm tính (*S. epidermidis*). Enterobacteriaceae (*Salmonella enteritidis*; *Yersinia enterocolitica*, *Shigella* và *Vibrio spp.*

Dược động học

Clarithromycin khi uống được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa và chịu sự chuyển hóa đầu tiên ở mức độ cao, sinh khả dụng tuyệt đối của clarithromycin khoảng 55%. Mức hấp thụ gần như không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được khoảng 2 - 3 giờ sau khi uống. Nồng độ ổn định đạt được trong khoảng 3 - 4 ngày; nồng độ đỉnh của clarithromycin và chất chuyển hóa chính 14-hydroxy clarithromycin theo thứ tự khoảng 1 và 0,6 microgam/ml, sau khi uống viên nén 250 mg, cách 12 giờ một lần. Cho cùng liều dưới dạng hỗn dịch lúc đói tạo nồng độ ổn định trong huyết tương khoảng 2 microgam/ml đối với clarithromycin và khoảng 0,7 microgam/ml đối với 14-hydroxyclarithromycin.

Dược động học của clarithromycin không tuyến tính và phụ thuộc liều. Các liều lớn có thể tạo nên các nồng độ đỉnh tăng không theo tỷ lệ thuận do chuyển hóa thuốc bị bão hòa. Sự phụ thuộc không tuyến tính sẽ không đáng kể nếu dùng liều khuyến cáo là 250 - 500 mg, cách 8 giờ hoặc 12 giờ một lần.

Chất chuyển hóa chính là 14-hydroxy clarithromycin cũng có hoạt tính và có thể tăng cường hoạt tính của clarithromycin *in vitro*.

Clarithromycin và chất chuyển hóa chính 14-hydroxy clarithromycin được phân bố rộng rãi và nồng độ trong mô vượt nồng độ trong huyết thanh do một phần thuốc được thu nạp vào trong tế bào. Khoảng 42 - 72% nồng độ thuốc gắn với protein huyết tương. Ở nồng độ điều trị thông thường, clarithromycin được phát hiện có trong sữa mẹ và trong dịch não tủy nhưng hiệu quả trong điều trị viêm màng não còn chưa rõ. Thuốc chuyển hóa nhiều ở gan và thải ra phân qua đường mật (5 - 10% thuốc mẹ). Một phần đáng kể được thải qua nước tiểu. Khoảng 20 và 30% theo thứ tự ứng với liều 250 mg và 500 mg dạng viên nén và khoảng 40% với liều 250 mg dạng hỗn dịch được thải qua nước tiểu dưới dạng không bị chuyển hóa. 14-hydroxy clarithromycin cũng như các chất chuyển hóa khác được thải qua nước tiểu 10 - 15% liều. Nửa đời của clarithromycin và 14-hydroxy clarithromycin khoảng 3 - 4 giờ và 5 - 6 giờ theo thứ tự khi người bệnh uống 250 mg clarithromycin, cách 12 giờ

một lần; khoảng 5 - 7 giờ và 7 - 9 giờ khi người bệnh uống liều 500 mg, cách 8 - 12 giờ một lần. Nửa đời thải trừ bị kéo dài ở người bệnh suy thận.

Tình hình vi khuẩn kháng các kháng sinh nhóm macrolid ở Việt Nam có chiều hướng tăng nhanh. Các vi khuẩn kháng erythromycin thường cũng kháng với các macrolid khác bao gồm clarithromycin.

Chỉ định

Điều trị nhiễm khuẩn đường hô hấp như viêm amidan, viêm tai giữa, viêm xoang cấp, viêm phế quản mạn có đợt cấp, viêm phổi cộng đồng; nhiễm khuẩn da và các mô mềm do vi khuẩn nhạy cảm.

Dự phòng và điều trị nhiễm *Mycobacteria avium complex* (MAC) ở người nhiễm HIV nặng.

Điều trị nhiễm *Legionella pneumophila*: Thuốc được lựa chọn là macrolid (thường là azithromycin) hoặc fluoroquinolon; ho gà, bệnh phong; *Toxoplasma*.

Dự phòng viêm màng tim nhiễm khuẩn khi dị ứng với penicilin. Clarithromycin được dùng phối hợp với một thuốc ức chế bom proton hoặc một thuốc đối kháng thụ thể histamin H₂ và với một thuốc kháng khuẩn khác để tiêu trừ *Helicobacter pylori* trong điều trị bệnh loét dạ dày - tá tràng đang tiến triển: Thí dụ: Phối hợp với amoxicilin và lansoprazole hoặc omeprazol (liệu pháp 3 thuốc). Clarithromycin có thể được lựa chọn dùng với pyrimethamin trong điều trị bệnh do nhiễm *Toxoplasmosis*.

Chống chỉ định

Dị ứng với các macrolid hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc. Chống chỉ định tuyệt đối dùng chung với terfenadin, đặc biệt trong trường hợp bị bệnh tim như loạn nhịp, nhịp chậm, khoảng QT kéo dài, bệnh thiếu máu cơ tim cục bộ hoặc mất cảm giác điện giải.

Chống chỉ định dùng đồng thời với các alcaloid nấm cựa gà (ergotamin, dihydroergotamin), astemizol, pimozid, cisaprid, dabigatran etexilate.

Thận trọng

Ở người bệnh có tổn thương gan nhưng chức năng thận bình thường thường không cần điều chỉnh liều clarithromycin. Tuy nhiên, ở người bệnh có tổn thương thận nặng nhưng có hoặc không có tổn thương gan, phải giảm liều hoặc kéo dài khoảng cách giữa các lần cho thuốc.

Cần sử dụng thận trọng cho người bệnh bị suy thận hoặc suy gan. Cần điều chỉnh liều cho người bệnh suy thận nặng. Sử dụng thận trọng cho người bệnh bị nhược cơ. Độc tính colchicin (bao gồm cả nguy hiểm đến tính mạng) đã xảy ra khi dùng đồng thời với clarithromycin.

Dùng clarithromycin dài ngày có thể làm các vi khuẩn không nhạy cảm với thuốc phát triển quá mức, đặc biệt nhiễm *Clostridium difficile* gây ỉa chảy và viêm kết tràng. Nhất thiết phải theo dõi người bệnh và làm kháng sinh đồ thường xuyên để có biện pháp điều trị thích hợp theo kháng sinh đồ.

Tránh sử dụng hoặc sử dụng thận trọng đối với người bệnh có khoảng thời gian QT kéo dài hoặc loạn nhịp thất, bệnh tim đã có từ trước. Dùng thận trọng cho người bệnh bị bệnh động mạch vành. Tránh sử dụng viên giải phóng chậm cho người bệnh đã biết bị hẹp đường tiêu hóa.

An toàn và tác dụng của clarithromycin đối trẻ dưới 6 tháng tuổi chưa được đánh giá. Độ an toàn của thuốc cho trẻ em trên 20 tháng tuổi bị nhiễm *M. avium* phức hợp cũng chưa được đánh giá. Không nên cho trẻ em dùng viên nén tác dụng kéo dài.

Thời kỳ mang thai

Clarithromycin qua được nhau thai. Mặc dù không có các bằng chứng về ngô độc thai và quái thai trong các nghiên cứu trên động

vật, hiện cũng chưa có các nghiên cứu thỏa đáng và được kiểm tra chặt chẽ về việc dùng clarithromycin cho người mang thai hoặc khi sinh đẻ; vì vậy, không dùng clarithromycin 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

Sử dụng thận trọng khi dùng clarithromycin cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Clarithromycin dung nạp tốt, trên lâm sàng các ADR hâu nhu chỉ ở mức nhẹ hoặc thoáng qua; chỉ khoảng 1% tác dụng nghiêm trọng được báo cáo. Các ADR theo đường uống của clarithromycin tương tự hoặc nhẹ hơn erythromycin. ADR theo đường uống chủ yếu trên đường tiêu hóa.

Thường gặp, ADR >1/100 (1% - 10%)

Tiêu hóa: Vị giác bất thường, ỉa chảy, buồn nôn, nôn, đau dạ dày, chứng khó tiêu. Rối loạn tiêu hóa, đặc biệt là ở người bệnh trẻ với tần suất 5%. Cũng có thể bị viêm đại tràng màng giả từ nhẹ đến đe dọa tính mạng.

Toàn thân: Phản ứng quá mẫn như ngứa, mày đay, ban da, kích ứng.

TKTW: Đau đầu.

Da: Phát ban.

Gan: Tăng thời gian prothrombin.

Thận: Tăng BUN.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Các triệu chứng ứ mật (đau bụng trên, đôi khi đau nhiều), buồn nôn, nôn.

Gan: Chức năng gan bất thường, bilirubin huyết thanh tăng và thường kèm theo vàng da, sốt phát ban và tăng bạch cầu ur eosin.

Thính giác: Điếc (nếu dùng liều cao) thần kinh thính giác có thể hồi phục.

Các tác dụng phụ khác (<1%):

Viem ruột do *Clostridium difficile*, tăng phosphatase kiềm, phản vệ, biếng ăn, lo âu, tăng lú lẫn, mất phương hướng, tăng GGT, viêm lưỡi, ảo giác, giảm thính lực, suy gan, viêm gan, hạ glucose máu, mất ngủ, kéo dài thời gian QT, động kinh, tăng creatinin huyết thanh, hội chứng Stevens-Johnson, viêm dạ dày, giảm tiêu cầu, đổi màu lưỡi, đổi màu răng, tăng men gan, run, loạn nhịp thất, chóng mặt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng clarithromycin và cần hỗ trợ chức năng sống, nếu đã dùng liều rất cao.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Clarithromycin có thể dùng uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch.

Viên nén và hỗn dịch, cho uống không cần chú ý tới bữa ăn. Hỗn dịch clarithromycin có thể cho uống với sữa. Viên nén giải phóng chậm nên uống cùng thức ăn.

Dạng cồn clarithromycin để pha hỗn dịch uống: Pha bằng cách thêm một lượng nước vào lọ thuốc để tạo thành hỗn dịch chứa 125 hoặc 250 mg clarithromycin/5 ml. Nước nên chia làm 2 lần thêm và lắc kỹ sau mỗi lần thêm. Lắc mạnh hỗn dịch trước khi dùng.

Thuốc tiêm truyền: Đối với tiêm truyền tĩnh mạch không liên tục, pha loãng dung dịch hoàn nguyên với dung dịch tiêm glucose 5% hoặc dung dịch tiêm natri clorid 0,9% để được dung dịch có chứa 2 mg/ml clarithromycin và tiêm vào tĩnh mạch lớn trong thời gian 60 phút.

Thời gian điều trị clarithromycin còn tùy thuộc vào loại nhiễm khuẩn và mức độ nặng nhẹ của bệnh và thường kéo dài 7 - 14 ngày.

Liều lượng:

Người lớn:

Uống 250 - 500 mg/lần, cách 12 giờ một lần hoặc viên giải phóng chậm 1 000 mg (2 viên 500 mg)/lần, 1 lần/ngày; trong 7 - 14 ngày.

Tiêm truyền: 500 mg/lần, 2 lần/ngày. Tiêm truyền trong 2 - 5 ngày, sau đó có thể chuyển sang uống.

Trẻ em:

Trẻ em từ sáu tháng tuổi trở lên: Uống 7,5 mg/kg/lần, cách 12 giờ một lần (tối đa 500 mg/lần).

Một số gợi ý về liều lượng cho một số bệnh cụ thể:

Trẻ em:

Viêm phổi cộng đồng, viêm xoang, viêm phế quản, viêm da và cấu trúc da: 15 mg/kg/ngày, chia 2 lần, 12 giờ một lần; trong 10 - 12 ngày.

Nhiễm Mycobacteria (phòng và điều trị): 7,5 mg/kg (tối 500 mg), hai lần một ngày. Độ an toàn của clarithromycin đối với MAC (*Mycobacterium avium complex*) chưa được nghiên cứu cho trẻ dưới 20 tháng tuổi.

Ho gà: Trẻ từ 1 - 5 tháng tuổi: 15 mg/kg/ngày, chia 2 lần, cách 12 giờ một lần, trong 7 ngày. Trẻ từ 6 tháng tuổi trở lên: 15 mg/kg/ngày, chia 2 lần, 12 giờ một lần (liều tối đa 1 g/ngày).

Dụ phòng đối với viêm màng trong tim: Ngăn ngừa nhiễm khuẩn viêm màng trong tim cho trẻ phải phẫu thuật răng, đường hô hấp, thực quản: 15 mg/kg, 30 - 60 phút trước khi tiến hành.

Người lớn:

Viêm phế quản mạn tính, đợt cấp tính nặng: 250 - 500 mg/lần, cách 12 giờ một lần hoặc viên giải phóng chậm 1 000 mg (2 viên 500 mg)/lần, 1 lần/ngày; trong 7 - 14 ngày.

Viêm xoang cấp tính: 500 mg/lần, cách 12 giờ một lần hoặc viên giải phóng chậm 1 000 mg (2 viên 500 mg)/lần, 1 lần/ngày; trong 14 ngày.

Nhiễm Mycobacteria (phòng và điều trị): 500 mg, 2 lần/ngày (kết hợp với thuốc khác như ethambutol, rifampin).

Nhiễm Helicobacter pylori và loét tá tràng: Dùng trị liệu pháp phối hợp 3 hoặc 4 thuốc: Bismuth subsalicylat, amoxicilin, kháng thuỷ H₂ hoặc thuốc ức chế bơm proton: Với liều 500 mg/lần, cách 8 giờ - 12 giờ một lần, trong 10 - 14 ngày.

Viêm amidan, viêm họng: 250 mg/lần, cách 12 giờ/lần trong 10 ngày.

Viêm phổi: 250 mg/lần, cách 12 giờ một lần hoặc 1 000 mg, viên giải phóng chậm, ngày một lần, trong 7 ngày.

Dụ phòng đối với viêm màng trong tim: Khi làm thủ thuật ở răng, đường hô hấp, thực quản: Dùng một liều đơn 500 mg, 1 giờ trước khi tiến hành.

Viêm da và cấu trúc da: 250 mg/lần, cách 12 giờ một lần, trong 7 - 14 ngày.

Nhiễm Mycobacterium avium: Điều trị viêm da do nhiễm *Mycobacterium avium*: 500 mg, ngày 2 lần, trong ít nhất 3 tháng.

Điều chỉnh liều cho người suy thận

Các chỉ số được động học ở người cao tuổi và người lớn trẻ tuổi tương tự nhau. Không cần điều chỉnh liều clarithromycin ở người suy gan và người có chức năng thận bình thường.

Điều chỉnh liều ở người suy thận được gợi ý như sau:

Cl_{cr} < 30 ml/phút: Dùng 1/2 liều bình thường hoặc kéo dài gấp đôi khoảng cách giữa các lần cho thuốc.

Trường hợp phối hợp với ritonavir:

Cl_{cr} : 30 - 60 ml/phút: Giảm 50 % liều dùng.

Cl_{cr} < 30 - 60 ml/phút: Giảm 75% liều dùng.

Tương tác thuốc

Các kháng sinh macrolid có khả năng ức chế chuyển hóa các thuốc khác trong gan. Tương tác này có thể làm tăng nồng độ huyết thanh của các thuốc khác và khi phối hợp cần giám sát chặt nồng độ các thuốc.

Chóng chỉ định dùng đồng thời clarithromycin với các thuốc sau: Alfuzosin, cisaprid, pimozid, dabigatran etexilat, disopyramid, nilotinib, ranolazin, rivaroxaban, salmeterol, silodosin, tetrabenazin, thioridazin, topotecan, ziprasidon, các alcaloid nấm cựa gà (ergotamin, dihydroergotamin), astemizol.

Clarithromycin có thể làm tăng tác dụng độc của các thuốc sau: Alfentanil, alfuzosin, alosetron, các thuốc chống nám, benzodiazepin, thuốc chẹn kênh calci, carbamazepin, glycosid tim, ciclesonid, cilostazol, cisaprid, clozapin, colchicin, corticosteroid, cyclosporin, chất nền CYP3A4, dabigatran etexilat, disopyramid, eletriptan, erperenon, các alcaloid nấm cựa gà, các chất ức chế HMG-CoA reductase, fentanyl, fesoterodin, ixabepilon, maraviroc, nilotinib, pimozid, quinidin, ranolazin, repaglinid, các dẫn xuất của rifamycin, rivaroxaban, salmeterol, silodosin, sirolimus, sorafenib, tacrolimus, temsirolimus, tetrabenazin, dẫn xuất của theophyllin, thioridazin, topotecan, chất đối kháng vitamin K, ziprasidon, zopiclon.

Tác dụng của clarithromycin có thể tăng lên khi dùng đồng thời với các thuốc sau: Alfuzosin, thuốc chống nám, ciprofloxacin, các chất ức chế CYP3A4, dasatinib, gadobutrol, nilotinib, các chất ức chế protease.

Clarithromycin có thể làm giảm tác dụng của các thuốc sau: Clopidogrel, vắc xin thương hàn.

Tác dụng của clarithromycin có thể bị giảm khi dùng với các thuốc sau: Các tác nhân gây cảm ứng CYP3A4, deferasirox, etravirin, các chất ức chế protease.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén và cốm để pha hỗn dịch uống ở nhiệt độ từ 15 - 30 °C, trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng. Hỗn dịch cốm đã hoàn nguyên không để đông lạnh; hỗn dịch ổn định trong 14 ngày khi bảo quản ở nhiệt độ phòng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Các triệu chứng nặng về tiêu hóa như buồn nôn, nôn, đau bụng, ỉa chảy.

Xử trí: Điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Thảm phân máu không tác dụng.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Agiclar; Amfarex 500; Aurocartin; Aziclar; Bacpen; Baspeo; Baxpel 500; Becaclary; Becoclari; Biclary 250; Binoclar; Cadiclarin; Cagene; Captomed; Caricin; Cetecocenclar; Cholacid; Clabact; Cladimax-250; Clamisel; Clar; Clarbact; ClariDHG; Clarigen; Clarikop; Clarilide; Clarimycin -250; Clarineo; Clarisol - 500; Claritab; Claritek; Clarithro; Claritra; Claritron; Clarivid; Clariwin-125; Clarixten; Clarmark; Clarocin; Claroma; Claromycin; Clartas-250; Clathrimax; Clathycin; Clazexin sachet; Cleron; Daclarit; Dexcir; ElogelClary; Fonclar; Fromilid; Fudmycin; Hasanclar MR; HuCLARI 500; Huminjung Tabs.; Ifimycin; Inclar 250; Inclar DS 125; Inclar OD; Kalecin; Klacid; Klacid Forte; Klacid MR; Klaromax; Klerimed; Laclomez; Larykid; Macrolacin; Macrolon 250; Mahicep; Meceta 250; Meyerclar; Monoclarium; NDC-Clarithromycin; Neklitro-500; NIC-CLARI; Opeclar; Orokin; Pharmaniaga; pms-Clarithromycin; Pymeclarcil; Remeclar; Rengat; Rexlar; Sanclar; Sweta-clarit; Topclar 500; Uberlacid; Vanmocla; Victolid; Vifalari; Vinacla; Vpclary; Zecnyl; Zocin-250.

CLINDAMYCIN

Tên chung quốc tế: Clindamycin.

Mã ATC: J01FF01, G01AA10, D10AF01.

Loại thuốc: Kháng sinh họ lincosamid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Clindamycin được dùng dưới dạng clindamycin hydrochlorid hydrat, clindamycin palmitat hydrochlorid và clindamycin phosphat ester. Liều và hàm lượng thuốc được biểu thị dưới dạng clindamycin: 1 mg clindamycin tương ứng theo thứ tự với 1,1 g clindamycin hydrochlorid, 1,6 g clindamycin palmitat hydrochlorid và 1,2 g clindamycin phosphat.

Dạng uống:

Viên nang (clindamycin hydrochlorid): 75 mg, 150 mg và 300 mg, Cốm pha dung dịch uống (clindamycin palmitat hydrochlorid): 75 mg/5 ml,

Dạng tiêm (clindamycin phosphat): 150 mg/ml, 300 mg/2 ml, 600 mg/4 ml, 900 mg/6 ml.

Dạng dùng tại chỗ: Kem bôi (clindamycin phosphat) 1%, 2%; miếng gạc bão hòa dung dịch 1%, dung dịch 1%.

Viên đạn, nang đặt âm đạo: 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Clindamycin thuộc nhóm lincosamid, là một kháng sinh bán tổng hợp dẫn xuất của lincomycin lấy từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces lincolnensis*. Clindamycin có tác dụng kìm khuẩn hoặc diệt khuẩn tùy theo nồng độ thuốc đạt được ở vị trí nhiễm khuẩn và mức độ nhạy cảm của vi khuẩn đối với thuốc. Clindamycin palmitat hydrochlorid và clindamycin phosphat không có hoạt tính cho tới khi được thủy phân nhanh *in vivo* thành clindamycin tự do có hoạt tính. Clindamycin ức chế tổng hợp protein ở vi khuẩn nhạy cảm bằng cách gắn với tiểu đơn vị 50S ribosom, tác dụng chính là ức chế sự tạo thành các liên kết peptid. Vị trí tác dụng của clindamycin cũng giống vị trí tác dụng của erythromycin, lincomycin và cloramphenicol.

Phổ kháng khuẩn

Nhạy cảm: Vi khuẩn Gram dương ưa khí: *Streptococci*, *Staphylococci*, *Bacillus anthracis* và *Corynebacterium diphtheriae*. Vi khuẩn Gram dương kỵ khí: *Eubacterium*, *Propionibacterium*, *Peptococcus* và *Peptostreptococcus* spp., nhiều chủng *Clostridium perfringens* và *C. tetani*.

Một số chủng *Actinomyces* spp. và *Nocardia asteroides*.

Một vài hoạt tính kháng *Toxoplasma gondii* và *Plasmodium* spp.

Kháng thuốc

Cơ chế kháng thuốc mặc phai của vi khuẩn đối với clindamycin là do methyl hóa RNA trong tiểu đơn vị 50S ribosom của vi khuẩn; kiểu kháng này thường qua trung gian plasmid. Kháng thuốc xảy ra ở mức độ khác nhau trên các vùng miền theo phân bố địa lý. Có sự kháng chéo giữa clindamycin, lincomycin và erythromycin vì những thuốc này đều tác dụng lên cùng một vị trí của ribosom vi khuẩn.

Các loại vi khuẩn sau đây thường kháng clindamycin:

Hầu hết các vi khuẩn Gram âm ưa khí bao gồm *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp. và *Acinetobacter* spp., thực tế đã kháng clindamycin cũng như erythromycin, *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Enterococci* đều đã kháng thuốc. *Mycoplasma* spp., cùng một vài chủng *Staphylococcus aureus* kháng methicilin cũng đã kháng với clindamycin.

Theo một số nghiên cứu cho thấy tỷ lệ kháng trong nhóm *B. fragilis* khoảng 25% hoặc cao hơn. Một số vi khuẩn kỵ khí đã ít nhiều kháng

clindamycin: *Clostridium* spp. (10 - 20%), *Peptostreptococci* (8%), *Fusobacterium* spp. (9%), chủng *Prevotella* (11%).

Dược động học

Clindamycin bền vững trong môi trường acid. Khoảng 90% liều uống của clindamycin hydrochlorid được hấp thu trong đường tiêu hóa. Sự hấp thu không bị giảm đi đáng kể khi uống cùng thức ăn, nhưng tốc độ hấp thu có thể bị giảm. Trước khi hấp thu clindamycin palmitat hydrochlorid và clindamycin phosphat bị thủy phân ở đường tiêu hóa tạo thành clindamycin có hoạt tính. Sau khi uống khoảng 1 giờ liều 150, 300 và 600 mg (tính theo clindamycin), nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương tương ứng là 2 - 3 microgam/ml, 4 microgam/ml và 8 microgam/ml. Nồng độ trung bình vào khoảng 700 nanogam/ml sau 6 giờ.

Khi dùng đường tiêm, clindamycin phosphat không hoạt tính sinh học cũng được thủy phân thành clindamycin. Sau khi tiêm bắp liều tương ứng với 300 mg clindamycin, nồng độ đỉnh huyết tương đạt được khoảng 6 microgam/ml trong vòng 3 giờ; nồng độ đỉnh trong huyết tương là 9 microgam/ml khi tiêm liều 600 mg clindamycin phosphat. Đối với trẻ em nồng độ đỉnh đạt được trong khoảng 1 giờ. Khi tiêm truyền tĩnh mạch với liều như trên, nồng độ đỉnh là 7 - 10 microgam/ml đạt được sau khi tiêm.

Một lượng nhỏ clindamycin có thể được hấp thu sau khi dùng chế phẩm tại chỗ trên da. Sinh khả dụng từ các chế phẩm dùng tại chỗ dạng hydrochlorid và phosphat thứ tự khoảng 7,5% và 2%. Khoảng 5% liều kem dùng đường âm đạo và khoảng 30% viên đặt âm đạo được hấp thu vào cơ thể.

Clindamycin được phân bố rộng khắp trong các dịch và mô của cơ thể, gồm cả xương, nhưng sự phân bố không đạt được nồng độ có ý nghĩa lâm sàng trong dịch não tủy. Thuốc khuyếch tán qua nhau thai vào tuần hoàn thai; thuốc cũng có xuất hiện trong sữa mẹ và có nồng độ cao trong mội. Thuốc tích lũy trong bạch cầu và đại thực bào. Trên 90% nồng độ clindamycin trong vòng tuần hoàn liên kết với protein huyết tương. Nửa đời của thuốc là 2 - 3 giờ nhưng có thể kéo dài ở trẻ sơ sinh thiếu tháng và những người bệnh suy thận nặng.

Clindamycin có thể chuyển hóa ở gan tạo thành chất chuyển hóa N-demethyl và sulfoxid có hoạt tính và một số chất chuyển hóa khác không có hoạt tính. Khoảng 10% liều được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng hoạt tính hay chất chuyển hóa và khoảng 4% bài tiết qua phân; só còn lại bài tiết chậm dưới dạng chất chuyển hóa không hoạt tính sau vài ngày.

Không thể thải loại clindamycin một cách có hiệu quả bằng thẩm tích máu hoặc thẩm phân màng bụng.

Tuổi tác không làm thay đổi được động học của clindamycin nếu chức năng gan thận bình thường.

Chỉ định

Clindamycin được dùng điều trị các nhiễm khuẩn nặng do các vi khuẩn kỵ khí, đặc biệt do *Bacteroides fragilis*. Clindamycin cũng được dùng điều trị các bệnh do nhiễm vi khuẩn Gram dương như *Streptococci*, *Staphylococci* (gồm cả chủng đã kháng meticilin) và *Pneumococci*. Tuy nhiên, do nguy cơ cao gây viêm đại tràng giả mạc, clindamycin không phải là thuốc lựa chọn đầu tiên; chỉ nên cho dùng khi không có thuốc thay thế phù hợp.

Clindamycin được dùng điều trị các bệnh nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm trong những trường hợp sau: Tai mũi họng do *S.pneumoniae* kháng penicilin, viêm phế quản phổi, răng hàm mặt, da, trứng cá, sinh dục, xương khớp, nhiễm khuẩn huyết (trừ viêm màng não). Nhiễm khuẩn trong ổ bụng như viêm phúc mạc và áp xe trong ổ bụng; nhiễm khuẩn vết thương mưng mủ (phẫu thuật hoặc chấn thương). Sốt sán (đường sinh dục), nhiễm khuẩn nặng

vùng chậu hông và đường sinh dục nữ như: Viêm màng trong tử cung, áp xe vòi trứng không do lậu cầu, viêm tể bào chậu hông, nhiễm khuẩn băng quấn ở âm đạo sau khi phẫu thuật do vi khuẩn ký khí. Chân thương xuyên mắt, viêm nội nhãn. Nhiễm vi khuẩn hoại thư sinh hơi.

Dự phòng: Viêm màng trong tim nhiễm khuẩn khi làm thủ thuật ở răng, đường hô hấp trong trường hợp dị ứng với beta-lactam.

Ngoài ra, clindamycin còn phối hợp với quinin uống để điều trị sốt rét kháng cloroquin; với primaquin để điều trị viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci*; với pyrimethamin để điều trị bệnh Toxoplasma.

Phác đồ nhiều thuốc để điều trị bệnh than do hít phải bào tử bệnh than, bệnh than ở da nặng.

Dùng tại chỗ chữa trứng cá và trứng cá đỗ.

Chống chỉ định

Người bệnh mẫn cảm với clindamycin, lincomycin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Các sản phẩm dùng tại chỗ và đường âm đạo ngoài các chống chỉ định trên, cần chống chỉ định cho người bệnh đã có viêm đại tràng giả mạc, viêm ruột non và viêm ruột kết mạn tính. Không sử dụng thuốc tiêm có chứa benzyl alcohol cho trẻ sơ sinh.

Thận trọng

Nếu người bệnh bị ỉa chảy liên tục trong quá trình dùng clindamycin nên ngừng dùng thuốc hoặc chỉ tiếp tục dùng nếu có sự theo dõi người bệnh chặt chẽ và có những liệu pháp điều trị phù hợp tiếp theo.

Phải thận trọng đối với người có bệnh đường tiêu hóa hoặc có tiền sử viêm đại tràng. Người bệnh cao tuổi nhạy cảm đặc biệt với thuốc, cần theo dõi cẩn thận nhu động ruột và bệnh ỉa chảy.

Clindamycin tích lũy ở những người bệnh suy gan nặng, do đó phải điều chỉnh liều dùng; nếu sử dụng trong thời gian dài, cần theo dõi định kỳ chức năng gan, thận và công thức tế bào máu.

Dùng clindamycin có thể làm các vi khuẩn không nhạy cảm với thuốc phát triển quá mức. Nhất thiết phải theo dõi người bệnh và làm kháng sinh đồ thường xuyên để có biện pháp điều trị thích hợp. Clindamycin cần sử dụng thận trọng cho người bị suy thận và suy gan nặng, khi dùng liều cao cho những người bệnh này cần theo dõi nồng độ clindamycin trong huyết thanh.

Do các sản phẩm có clindamycin dùng âm đạo có thể giảm tác dụng của dụng cụ tránh thai, không nên dùng đồng thời hoặc trong 3 - 5 ngày sau khi điều trị.

Dùng thận trọng các dạng sản phẩm có chứa benzyl alcohol và tetracycline.

Trẻ em <16 tuổi khi dùng thuốc cần thường xuyên theo dõi chức năng của các cơ quan trong cơ thể. Nên tránh dùng thuốc tiêm có chất bảo quản benzyl alcohol cho trẻ sơ sinh, tuy nhiên Hội nhi khoa Hoa Kỳ (The American Academy of Pediatric: AAP) cho rằng nếu có một lượng nhỏ chất bảo quản thì không nên cấm sử dụng.

Không nên dùng thuốc để điều trị nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương.

Clindamycin dung nạp kém ở bệnh nhân AIDS.

Clindamycin không an toàn cho người bệnh bị loạn chuyển hóa porphyrin, tránh dùng cho người bị rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp tính.

Tránh tiêm tĩnh mạch nhanh.

Thời kỳ mang thai

Độ an toàn khi dùng clindamycin cho phụ nữ mang thai chưa được xác định. Hiện không có các bằng chứng về ngộ độc thai và quái thai trong các nghiên cứu trên động vật nhưng cũng chưa có các nghiên cứu thỏa đáng và được kiểm tra chặt chẽ về việc dùng clindamycin cho người mang thai hoặc khi sinh đẻ; vì vậy không

dùng clindamycin cho người mang thai, trừ khi thật cần thiết, không còn liệu pháp nào thay thế và phải theo dõi thật cẩn thận.

Thời kỳ cho con bú

Clindamycin bài tiết vào sữa mẹ (khoảng 0,7 - 3,8 microgam/ml), vì vậy nên tránh cho con bú trong thời gian điều trị thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR thường xảy ra khi dùng clindamycin đường uống, tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch.

Clindamycin có nguy cơ cao gây viêm đại tràng giả mạc do độc tố của *Clostridium difficile* tăng quá mức. Điều này xảy ra khi những vi khuẩn thường có ở đường ruột bị clindamycin phá hủy (đặc biệt ở người cao tuổi và những người có chức năng thận giảm). Ở một số người bệnh (0,1 - 10%) viêm đại tràng giả mạc có thể phát triển rất nặng và dẫn đến tử vong. Viêm đại tràng giả mạc được đặc trưng bởi: Đau bụng, ỉa chảy, sốt, có chất nhày và máu trong phân. Soi trực tràng thấy những mảng trắng vàng trên niêm mạc đại tràng.

ADR của clindamycin ở đường tiêu hóa gây ỉa chảy có thể tới 20% ở người bệnh sau khi dùng thuốc uống hoặc tiêm.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy do *Clostridium difficile*, đau bụng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Da: Mày đay, ngứa, hội chứng Stevens-Johnson, phát ban.

Khác: Phản ứng tại chỗ sau tiêm bắp, viêm tắc tĩnh mạch sau tiêm tĩnh mạch.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tim mạch: Tim ngừng đập (tiêm tĩnh mạch).

Sinh dục - niệu: Viêm âm đạo.

Thận: Chức năng thận bất thường

Toàn thân: Sốc phản vệ.

Da: Ban đỏ da, viêm tróc da.

Máu: Tăng bạch cầu ura eosin; giảm bạch cầu trung tính hồi phục được, chứng mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng giả mạc, viêm thực quản.

Gan: Vàng da, chức năng gan bất thường.

ADR của chế phẩm tại chỗ:

>10 %: Khô da, ngứa, rát, ban đỏ, bong vẩy.

<1%: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng, viêm đại tràng giả mạc, phản ứng quá mẫn.

Âm đạo: Viêm đường niệu - âm đạo do nấm *Candida*, ngứa âm đạo (> 10%); viêm âm hộ - âm đạo, đau âm đạo, viêm âm đạo do *Trichomonas*, nhiễm nấm (< 1%).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng clindamycin nếu ỉa chảy hoặc viêm đại tràng xảy ra, điều trị bằng metronidazol liều 250 - 500 mg uống, 6 giờ một lần, trong 7 - 10 ngày. Dùng nhựa trao đổi anion như: Cholestyramin hoặc colestipol để hấp thụ độc tố của *Clostridium difficile*. Cholestyramin không được uống đồng thời với metronidazol vì metronidazol liên kết với cholestyramin và bị mất hoạt tính. Không thể loại clindamycin khỏi máu một cách có hiệu quả bằng thẩm tách.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Clindamycin có thể uống, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch, bôi trực tiếp hoặc đặt âm đạo. Clindamycin hydrochlorid hydrat, clindamycin palmitat hydrochlorid dùng cho đường uống; clindamycin phosphat được sử dụng cho đường tiêm.

Dùng đường uống: Viên hoặc dung dịch uống có thể cho dùng với thức ăn hoặc không; dạng viên nén cho uống với một cốc

nước (nhiều nước) để tránh kích ứng.

Pha dung dịch uống: Pha dung dịch uống có hàm lượng 75 mg clindamycin/5 ml, bằng cách thêm 75 ml nước vào lọ 100 ml; chia làm 2 lần thêm, lúc đầu thêm phần lớn lượng nước vào lọ và lắc kỹ, sau đó thêm phần nước còn lại và lắc đến khi đồng nhất. Dùng đường tiêm: Tiêm bắp sâu, vị trí tiêm luân phiên; không nên tiêm bắp quá 600 mg một lần. Tiêm truyền tĩnh mạch với dung dịch được pha loãng có nồng độ không vượt quá 18 mg/ml với tốc độ không quá 30 mg/phút và không được vượt quá 1 200 mg trong 1 giờ. Tiêm truyền tĩnh mạch không liên tục trong khoảng thời gian ít nhất 10 - 60 phút. Tiêm truyền tĩnh mạch liên tục có thể bắt đầu truyền nhanh ở liều đầu tiên (thường là trong vòng 30 phút), sau đó truyền liên tục 0,75 đến 1,25 mg/phút.

Đường âm đạo: Bôi kem trực tiếp vào sâu trong âm đạo, không gây khó chịu hoặc đặt viên đặt âm đạo và nên rửa sạch trước khi đặt lần tiếp theo.

Kem: Cho trực tiếp vào dụng cụ để bôi lên bề mặt, không dùng bằng tay.

Liệu lượng:

Thời gian điều trị với clindamycin tùy thuộc vào loại bệnh nhiễm khuẩn và mức độ nặng nhẹ của bệnh. Trong nhiễm khuẩn do *Streptococcus* beta tan máu nhóm A, điều trị clindamycin phải tiếp tục ít nhất 10 ngày. Trong các nhiễm khuẩn nặng như viêm màng trong tim hoặc viêm xuong tuy, phải điều trị ít nhất là 6 tuần.

Liệu thường dùng:

Trẻ em:

Uống: 8 - 20 mg/kg/ngày dạng hydroclorid và 8 - 25 mg/kg/ngày dạng palmitat, chia 3 - 4 lần (liều tối thiểu của dạng palmitat là 37,5 mg, 3 lần/ngày).

Tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch:

Trẻ dưới một tháng tuổi: 15 - 20 mg/kg/ngày, chia 3 - 4 lần.

Trẻ trên tháng tuổi: 20 - 40 mg/kg/ngày, chia 3 - 4 lần.

Người lớn:

Uống: 150 - 450 mg/lần, cách 6 - 8 giờ/lần; liều tối đa: 1,8 g/ngày. **Tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch:** 0,6 - 1,2 g/ngày, chia làm 2 - 4 lần; trong nhiễm khuẩn nặng có thể dùng 2,7 g/ngày và liều tối đa là 4,8 g/ngày cho những trường hợp nguy hiểm đến tính mạng.

Liệu điều trị một số bệnh cụ thể:

Trẻ em:

Bệnh than: Tiêm tĩnh mạch: 7,5 mg/kg/lần, cách 6 giờ một lần.

Nhiễm ký sinh trùng babesia (hiếm gặp): Uống 20 - 40 mg/kg/ngày, chia 3 lần cách 8 giờ/lần, trong 7 ngày, phối hợp thêm với quinin.

Viêm miếng hẫu: Uống 10 - 20 mg/kg/ngày, chia 3 - 4 liều bằng nhau. Tiêm tĩnh mạch: 15 - 25 mg/kg/ngày, chia 3 - 4 liều bằng nhau.

Dự phòng viêm màng trong tim: Uống 20 mg/kg, trước khi phẫu thuật 30 - 60 phút. Tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp: 20 mg/kg trước khi phẫu thuật 30 - 60 phút. Không nên tiêm bắp cho người bệnh đang điều trị với thuốc chống đông. Nói chung chỉ dùng đường tiêm cho người bệnh không có khả năng dung nạp hoặc hấp thu thuốc bằng đường uống.

Trẻ em từ 12 tuổi trở lên và người lớn:

Trị trứng cá: Gel, gạc, dung dịch: Bôi một lớp mỏng, 2 lần/ngày. Dạng thuốc bột: 1 lần/ngày.

Người lớn:

Viêm màng ói: Tiêm tĩnh mạch 450 - 900 mg/lần; cách 8 giờ/lần.

Bệnh than: Tiêm tĩnh mạch 900 mg/lần, cách 8 giờ/lần, kết hợp với ciprofloxacin hoặc doxycyclin.

Nhiễm ký sinh trùng Babesia: Uống 600 mg/lần, 3 lần/ngày, trong 7 ngày, kết hợp với quinin. I.V: 1,2 g/lần, hai lần/ngày trong 7

ngày, kết hợp với quinin.

Nhiễm khuẩn âm đạo: Trong âm đạo: Viên đạn 100 mg đặt âm đạo trước khi đi ngủ, trong 3 hoặc 7 ngày liên tục cho người bệnh không mang thai và 7 ngày liên tục cho người bệnh mang thai.

Vết thương do bị động vật cắn: Uống 300 mg/lần, 4 lần/ngày, phối hợp với fluoroquinolon.

Viêm cơ mù hoại thư: Tiêm tĩnh mạch 900 mg/lần, cách 8 giờ/lần, phối hợp với penicilin G.

Nhiễm khuẩn Streptococcus nhóm B (dự phòng trước sinh): Tiêm tĩnh mạch 900 mg/lần, cách 8 giờ cho tới lúc sinh.

Viêm miệng hẫu: Uống 150 - 450 mg/lần, cách 6 giờ/lần, trong 7 ngày, tối đa 1,8 g/ngày. Tiêm tĩnh mạch 600 - 900 mg/lần, cách 8 giờ một lần.

Bệnh viêm tiểu khung: Tiêm tĩnh mạch 900 mg/lần, cách 8 giờ/lần, phối hợp với gentamicin 2 mg/kg; sau đó 1,5 mg/kg, cách 8 giờ/lần; phối hợp với doxycyclin 100 mg/lần, 2 lần/ngày tới khi hoàn thành 14 ngày trong liệu pháp điều trị.

Bệnh viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci*: Tiêm tĩnh mạch 600 mg/lần, cách 8 giờ/lần, phối hợp với primaquin hoặc pentamidin trong 21 ngày.

Dự phòng viêm màng trong tim: Uống 600 mg, 30 - 60 phút trước khi làm thủ thuật. Tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp 600 mg, 30 - 60 phút trước khi phẫu thuật.

Không nên tiêm bắp cho người bệnh đang điều trị với thuốc chống đông. Nói chung chỉ dùng đường tiêm cho người bệnh không có khả năng dung nạp hoặc hấp thu thuốc bằng đường uống.

Dự phòng nhiễm khuẩn huyết ở người bệnh thay khớp gối phải trải qua phẫu thuật răng: Uống 600 mg 1 giờ trước khi làm phẫu thuật. Tiêm tĩnh mạch 600 mg 1 giờ trước khi phẫu thuật (đối với người bệnh không thể uống được).

Hội chứng sốc nhiễm độc: Tiêm tĩnh mạch 900 mg/lần, cách 8 giờ/lần, phối hợp với penicilin G hoặc ceftriaxon.

Nhiễm Toxoplasma: Uống, tiêm tĩnh mạch 600 mg/lần, cách 6 giờ/lần, phối hợp với pyrimethamin và acid folinic.

Sốt sản (nhiễm trùng đường sinh dục): Đối với sản phụ sốt nhung không có biểu hiện ốm lâm sàng, điều trị theo kinh nghiệm là: Amoxycilin + acid clavulanic; nhung nếu sốt kéo dài hơn 48 giờ: Uống clindamycin 300 mg, cách 8 giờ/lần (nếu do *Mycoplasma*) cho đến khi hết sốt hoặc uống 500 mg erythromycin (nếu do *Ureaplasma*).

Chán thương xuyên mắt: Tiêm tĩnh mạch gentamicin 1,5 mg/kg cùng với clindamycin 600 mg.

Hoại thư sinh hơi ở những người bệnh mẫn cảm với penicilin: Clindamycin 600 mg, tiêm tĩnh mạch 8 giờ/lần.

Nhiễm phổi sặc: Tiêm tĩnh mạch chậm 600 mg clindamycin, 8 giờ/lần, sau đó uống 300 mg clindamycin, 6 giờ/lần, trong 10 - 14 ngày.

Người suy thận và suy gan: Nên giảm liều clindamycin đối với người bệnh suy gan hoặc suy thận nặng, không cần thiết điều chỉnh giảm liều nếu suy thận nhẹ đến vừa và bệnh gan.

Tương tác thuốc

Clindamycin có tác dụng phong bế thần kinh cơ nên có thể làm tăng tác dụng của các thuốc phong bế thần kinh cơ khác, bởi vậy nên sử dụng rất thận trọng khi người bệnh đang dùng các thuốc này và những người bệnh này cần được theo dõi vì tác dụng phong bế thần kinh cơ kéo dài.

Clindamycin không nên dùng đồng thời với những thuốc sau:

Thuốc tránh thai steroid uống, vì làm giảm tác dụng của những thuốc này.

Erythromycin, vì các thuốc này tác dụng ở cùng một vị trí trên ribosom vi khuẩn; bởi vậy liên kết của thuốc này với ribosom vi khuẩn có thể ức chế tác dụng của thuốc kia.

Diphenoxylat, loperamid hoặc opiat (những chất chống nhu động ruột), những thuốc này có thể làm trầm trọng thêm hội chứng viêm đại tràng do dùng clindamycin vì chúng làm chậm thải độc tố.

Hỗn dịch kaolin - pectin, vì làm giảm hấp thu clindamycin.

Clindamycin có thể làm giảm tác dụng của vắc xin thương hàn.

Clindamycin kháng lại hoạt tính kháng sinh của các aminoglycosid *in vitro*. Tuy nhiên, *in vivo* sự kháng này không được chứng minh, clindamycin đã sử dụng thành công trong kết hợp với một aminoglycosid và sự giảm hoạt tính không thấy rõ.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ không vượt quá 30 °C trong bao bì kín. Dung dịch uống sau khi hoàn nguyên với nước có thể ổn định 2 tuần ở nhiệt độ phòng; không được để đông băng.

Dung dịch tiêm truyền ổn định trong 16 ngày ở nhiệt độ phòng, 32 ngày khi để đông lạnh (4 °C) và ít nhất 8 tuần khi để đông băng (-10 °C). Thuốc đã sử dụng phải bỏ phần còn lại sau 24 giờ.

Thông tin qui chế

Clindamycin 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

Azaroin Gel; Azicin-DaeHan cap; Clamycef capsule; Claxyl; Clinda; Clindaccine; Clindamark; Clindaneu; Clindastad; Clindathepharm; Clindesse; Clinecid; Clintaxin; Clinwas Gel Topico; Clinzaxim; Clyodas; Crocin; Dakina; Daklin-300; Dalacin C; Dalacin T; Dofaxim; Fabaclinc; Flamiclinda; Forzid; Fukanzol; Hancidine; Ibadaline; Iklind; Kojarclinda; Lindacap; Nakai; Napecolin; NDC-Clindamycin 150; Newgenneolacincap; Parsavon; Pyclin; Sadaclin; Sungwon Adcock Clindamycin; T3 Mycin; Thendacin; Unilimadin; Vioclin 600; Withus Clindamycin; YSPTidact; Zeclax; Zolmycin 150; Zurer-300; Zynonym.

CLIOQUINOL

Tên chung quốc tế: Clioquinol.

Mã ATC: D08AH30, D09AA10, G01AC02, P01AA02, S02AA05.

Loại thuốc: Kháng nấm (dùng ngoài).

Dạng thuốc và hàm lượng

Kem, thuốc mỡ: 3%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Clioquinol là một dẫn chất của 8-hydroxyquinolin đã được halogen hoá, có tác dụng kháng nấm và kháng khuẩn phổ rộng. Cơ chế kháng khuẩn là do sự oxy hóa và giải phóng ra iod tự do của thuốc, nấm bắt và làm mất hoạt tính bề mặt vi khuẩn và những vi lượng kim loại cần thiết cho sự phát triển của vi khuẩn. Thuốc được dùng dưới dạng kem hoặc thuốc mỡ 3% để điều trị tại chỗ nấm chân, nấm ben và một số nấm da. Tuy trước đây clioquinol được điều trị hăm ben ở trẻ nhỏ, nhưng hiện nay không chỉ định dùng cho trẻ dưới 2 tuổi. Thuốc thường được dùng cùng với một corticosteroid để điều trị viêm da biến chứng nhiễm khuẩn hoặc nhiễm nấm.

Thuốc cũng đã được dùng dưới dạng giọt để điều trị viêm tai ngoài. Clioquinol không có hiệu quả điều trị nấm da đầu và nấm móng.

Trước đây, thuốc đã được uống để điều trị lỵ amip, nhưng hiện nay đã bỏ vì gây độc thần kinh. Tuy nhiên, do clioquinol có tác dụng tạo phức với đồng (Cu) và kẽm (Zn), nên thuốc uống đã được nghiên cứu một thời gian để điều trị bệnh Alzheimer nhưng không kết quả và đã ngừng nghiên cứu thêm.

Dược động học

Thuốc hấp thu nhanh và nhiều khi bôi ngoài da, nhất là nếu da được băng kín (băng bit) sau khi bôi thuốc hoặc nếu bôi thuốc lên vùng da bị trầy xước hay bôi thuốc trên diện rộng. Nếu dùng clioquinol phối hợp với một corticoid dùng ngoài da dưới dạng kem hoặc thuốc mỡ, thuốc hấp thu toàn thân khoảng 2 - 3% liều dùng. Nhưng nếu clioquinol đơn độc dạng kem 3% được bôi, sau đó băng bit trong 12 giờ, ước tính có tới 40% liều dùng đã được hấp thu qua da trong thời gian đó. Thuốc hấp thu toàn thân dù để ánh hưởng tới xét nghiệm chức năng tuyến giáp. Nếu bôi thuốc trên diện rộng hoặc vào vùng da bị trầy xước, có thể làm tăng hàm lượng iod liên kết protein trong vòng một tuần. Hàm lượng iod liên kết protein cũng có thể tăng nếu bôi thuốc kéo dài hơn một tuần dù chỉ bôi trên một diện tích nhỏ.

Chỉ định

Điều trị các bệnh nấm trên bề mặt da bao gồm nấm da vùng chân, đùi, râu; chàm bội nhiễm, nhiễm khuẩn da, bong nhẹ có nhiễm khuẩn. Viêm nang lông, chốc

Dự phòng và điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn da nhẹ. Trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng, cần dùng phối hợp thêm các thuốc kháng sinh hoặc chống nấm đường toàn thân.

Clioquinol cũng có thể được dùng phối hợp với corticoid trong những bệnh viêm da có kèm theo nhiễm vi khuẩn hoặc nấm, hoặc trong thuốc nhỏ tai để điều trị viêm tai ngoài.

Chống chỉ định

Người bệnh quá mẫn với thuốc hoặc với các dẫn chất khác của quinolon, iod, các chế phẩm chứa iod hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Trẻ em dưới 2 tuổi.

Thận trọng

Clioquinol được xếp loại là chất gây dị ứng tiếp xúc và có thể gây mẫn cảm, đặc biệt là khi bôi lên da người bệnh bị eczema.

Các người bệnh mẫn cảm với cloroquin, hydroxyquinolin và các dẫn chất quinolin khác (ví dụ một số thuốc chống sốt rét), iod hay các chế phẩm chứa iod có thể mẫn cảm với clioquinol.

Dùng thuốc kéo dài có thể làm tăng sinh các chủng nấm không nhạy cảm và cần được điều trị thích hợp.

Thuốc có thể làm ảnh hưởng tới các kết quả xét nghiệm chức năng tuyến giáp: Làm tăng đáng kể nồng độ iod liên kết protein hoặc iod có thể chiết bằng butanol, làm giảm sự hấp thu iod phóng xạ. Vì vậy chỉ được làm các xét nghiệm này sau khi ngừng thuốc ít nhất 1 tháng.

Cần thận trọng khi sử dụng thuốc cho người bệnh suy gan hoặc suy thận.

Không nên dùng cho trẻ em do thuốc có nguy cơ gây độc thần kinh và thị giác (gây viêm dây thần kinh thị giác, teo mắt, bệnh thần kinh thị giác - tuy sống bán cáp). Nên lựa chọn những chế phẩm khác ít độc hơn khi dùng cho trẻ em. Clioquinol cũng có thể làm cho xét nghiệm sắt clorid tim acid phenylceton niệu có kết quả dương tính giả nếu thuốc có trong nước tiểu hoặc tã lót của trẻ sơ sinh.

Thời kỳ mang thai

Chưa ghi nhận tác dụng có hại nào của thuốc đối với phụ nữ mang thai. Tuy nhiên, cần sử dụng thận trọng, chỉ dùng khi nào không có thuốc thay thế và cân nhắc lợi/hại.

Thời kỳ cho con bú

Không rõ thuốc có bài tiết vào sữa hay không. Chưa ghi nhận tác dụng có hại nào của thuốc khi dùng cho phụ nữ cho con bú. Cần sử dụng thận trọng ở người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Các biểu hiện mẩn cảm trên da như bong rát, ngứa, ban da, đỏ, phù nề và các dấu hiệu kích ứng da khác không có trước khi điều trị hoặc trở nên trầm trọng hơn trong khi điều trị.

Thuốc có thể làm vàng da, quần áo. Viêm da tiếp xúc.

Ghi chú: ADR nặng nhất khi uống, bao gồm bệnh viêm thần kinh thị giác, tuy bán cấp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng thuốc nếu người bệnh có các biểu hiện mẩn cảm trên da do bôi thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Bôi thuốc lên vùng da bị bệnh sau khi đã được rửa sạch bằng xà phòng và nước, thẩm khô. Tránh bôi thuốc vào vùng gần mắt và mắt. Nếu bị dính thuốc vào mắt, cần rửa kỹ với nước. Không được băngбит vùng bôi thuốc. Không được bôi thuốc lên vùng da bị loét rộng. Không nên bôi thuốc quá 1 tuần trừ khi có chỉ định.

Liều lượng:

Bôi một lớp mỏng lên vùng tổn thương, 2 - 3 lần/ngày.

Đối với nấm ở gan bàn chân, cần chú ý bôi thuốc vào các kẽ ngón chân.

Điều trị thường kéo dài 4 tuần khi điều trị nấm bàn chân hoặc nấm da và kéo dài 2 tuần khi điều trị nấm ben. Nếu không đỡ, phải ngừng thuốc và phải đi khám lại.

Tương kỵ

Clioquinol có thể chuyển màu vàng khi tiếp xúc với không khí, làm bẩn quần áo, da, tóc và móng. Thuốc tương kỵ với các tác nhân oxy hóa.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ từ 15 - 30 °C, trong những tuýp gấp lại được hoặc bao bì kín, tránh ánh sáng. Không để đông lạnh.

Quá liều và xử trí

Không có thông tin về quá liều clioquinol khi dùng bôi ngoài da. Trước đây clioquinol được dùng uống để điều trị ly amip, để phòng và điều trị tiêu chảy khi đi du lịch nhưng sau đó đã bị cấm vì có thể gây độc thần kinh nặng. Bệnh viêm dây thần kinh thị giác - tuy bán cấp có thể xảy ra với các biểu hiện đặc trưng của bệnh viêm dây thần kinh ngoại vi, bao gồm teo dây thần kinh thị giác và viêm tủy. Đau bụng, tiêu chảy thường xuất hiện trước các dấu hiệu về thần kinh như mất cảm giác ở chân, tiến triển tới liệt hai chân; giảm thị lực đôi khi dẫn tới mù. Người bệnh thường có những sắc tố màu xanh lá cây điển hình là phucus chất của clioquinol và sắt ở lưỡi, trong phân và nước tiểu. Những rối loạn về não như lú lẫn, chứng quên quá khứ cũng được báo cáo. Một số người bệnh có thể hồi phục sau khi ngừng thuốc, một số khác bị tàn tật vĩnh viễn.

Thông tin qui chế

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

CLOBETASOL PROPIONAT

Tên chung quốc tế: Clobetasol propionate.

Mã ATC: D07AD01.

Loại thuốc: Corticosteroid tác dụng tại chỗ nhóm 1 (tác dụng mạnh nhất).

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc kem, thuốc mỡ, thuốc gel, thuốc bột, dung dịch bôi: 0,05% trong tuýp hoặc ống vô nhôm hoặc vỏ nhựa 15, 30, 45, 60 g (hoặc ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Clobetasol propionat là một corticosteroid tổng hợp tương tự prednisolon, có hoạt tính glucocorticoid rất mạnh và hoạt tính mineralocorticoid yếu, được dùng tại chỗ để điều trị một số bệnh ngoài da khác nhau.

Khi dùng tại chỗ trên diện rộng hoặc khi da bị rách, nứt, hoặc khi băng kín, thuốc có thể hấp thu với lượng đủ để gây ra tác dụng toàn thân.

Giống như các corticosteroid dùng tại chỗ khác, clobetasol propionat có tác dụng chống viêm, chống ngứa và co mạch. Cơ chế chính xác tác dụng chống viêm của clobetasol propionat dùng tại chỗ trong điều trị các bệnh ngoài da có đáp ứng với corticosteroid còn chưa rõ. Có thể thuốc gây cảm ứng các protein gọi chung là lipocortin có tác dụng ức chế phospholipase A₂. Các protein này kiểm soát sự sinh tổng hợp các chất trung gian gây viêm mạnh như prostaglandin và leucotriene, bằng cách ức chế giải phóng acid arachidonic, một tiền chất chung của prostaglandin và leucotriene. Acid arachidonic được giải phóng từ phospholipid màng nhờ phospholipase A₂.

Dược động học

Clobetasol propionat dùng tại chỗ có thể hấp thu được qua da bình thường (còn nguyên vẹn). Mức độ hấp thu tại chỗ qua da phụ thuộc vào nhiều yếu tố như lượng thuốc bôi, tá dược dùng chế tạo thuốc, tính toàn vẹn của hàng rào biểu bì, băng kín trong thời gian lâu, mức độ viêm da, tình trạng bệnh khác ở da. Dạng thuốc gel hấp thu tốt hơn dạng thuốc kem.

Khi thuốc đã được hấp thu qua da, clobetasol propionat sẽ trải qua quá trình dược động học như khi dùng toàn thân. Thuốc bị chuyển hóa chủ yếu ở gan; sau đó, được thải trừ qua thận và một phần qua mật, rồi theo phân ra ngoài.

Chỉ định

Điều trị tại chỗ ngắn ngày (dưới 2 tuần) đối với các biểu hiện viêm, ngứa do các bệnh da vừa hoặc nặng đáp ứng với corticosteroid, bao gồm cả các bệnh da vùng đầu, eczema kháng corticosteroid tác dụng yếu.

Chống chỉ định

Không dùng cho trẻ em dưới 12 tuổi.

Không dùng điều trị bệnh trứng cá và trứng cá đỏ, viêm da quanh miệng.

Không được dùng thuốc này duy nhất để điều trị bệnh vảy nến diện rộng.

Không được tra mắt hoặc uống.

Không được dùng bôi ở mặt, háng, nách hoặc dùng trong âm đạo. Người mẫn cảm với clobetasol propionat, với corticosteroid khác hoặc với một thành phần nào đó có trong thuốc.

Tổn thương da do virus, nấm.

Nhiễm khuẩn chủ yếu ở da đầu.

Nhiễm virus, nấm, hoặc lao da.

Thận trọng

Phải báo cho người bệnh biết, clobetasol propionat là một thuốc rất mạnh, phải dùng theo đúng chỉ định của thầy thuốc, chỉ được dùng ngoài da, không được dùng lâu quá thời gian chỉ định, không được băngbit kín, trừ khi có chỉ định của thầy thuốc, không được lạm dụng dùng cho các trường hợp không đúng chỉ định, phải báo ngay cho thầy thuốc biết. Khi có những biểu hiện của tác dụng không mong muốn hoặc khi dùng thuốc trên diện rộng hoặc băng kín, phải định kỳ đánh giá tình trạng hoạt động của trực dưới đồi - tuyến yên - thượng thận (HPA) bằng các phép thử (test) đặc hiệu.

Do diện tích da trên trọng lượng cơ thể ở trẻ em lớn hơn so với người lớn, nên trẻ em dễ bị ức chế trực HPA và hội chứng Cushing

khi dùng corticosteroid bôi ngoài da. Do đó trẻ em dễ có nguy cơ bị suy tuyến thượng thận hơn so với người lớn trong và sau khi dùng thuốc. Vì vậy, không dùng cho trẻ em dưới 12 tuổi.

Với người cao tuổi (trên 65 tuổi), chưa thấy có sự khác nhau về hiệu quả và tai biến của thuốc này so với người trẻ. Tuy nhiên, cần dùng liều thấp nhất có thể được.

Nếu đồng thời bị nhiễm khuẩn hoặc nhiễm nấm trong khi điều trị clobetasol, phải kết hợp dùng thuốc kháng sinh hoặc thuốc kháng nấm thích hợp. Nếu nhiễm khuẩn, nhiễm nấm không kiểm soát được ngay, phải ngừng clobetasol cho đến khi đã kiểm soát được nhiễm khuẩn, nhiễm nấm. Nhiều dạng thuốc clobetasol propionat có thêm kháng sinh như neomycin và kháng nấm như nystatin.

Khi dùng clobetasol propionat dạng bột, kem, nếu bị kích ứng, phải ngừng clobetasol và thay bằng thuốc thích hợp khác. Dạng bột dễ cháy, phải tránh đứng gần lửa hoặc hút thuốc trong và ngay sau khi bôi thuốc.

Thời kỳ mang thai

Tiêm dưới da clobetasol propionat liều 0,05 mg/kg/ngày cho chuột và thỏ, đã thấy tiêu thai và gây quái thai. Dị dạng thai thường biểu hiện bằng biến dạng hệ xương và khe hở vòm miệng. Chưa có đủ số liệu nghiên cứu tác dụng trên thai ở người mang thai, khi bôi ngoài clobetasol propionat. Tuy nhiên, thuốc có thể hấp thu qua da. Nên cân nhắc giữa lợi ích cho mẹ và nguy cơ cho thai. Nếu thật cần phải dùng, cũng không nên dùng liều cao và thời gian kéo dài.

Thời kỳ cho con bú

Dùng corticosteroid toàn thân, đã thấy thuốc có trong sữa mẹ, làm chậm sự phát triển của trẻ bú mẹ, ảnh hưởng đến sự sản xuất glucocorticoid nội sinh và gây ra nhiều tai biến khác. Chưa nghiên cứu trên phụ nữ nuôi con bú dùng thuốc bôi ngoài, xem thuốc có vào sữa mẹ với số lượng đủ gây độc hại cho trẻ hay không. Dù sao, nếu bôi nhiều và dùng lâu thì không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

Bóng rát (< 2%), đau nhói như bị côn trùng đốt (< 2%).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100

Ngứa, ban da, khô da, viêm nang lông, nhiễm khuẩn hoặc nhiễm nấm.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Da: Teo da, rạn nứt da, tê cứng tay, xuất hiện kiêu trúng cá - hạt kê ở da, giảm sắc tố da, viêm da quanh miệng, viêm da tiếp xúc dị ứng.

Chuyển hoá: Tai biến quan trọng nhất là sau khi bôi, nếu thuốc hấp thu nhiều qua da vào tuần hoàn sẽ ức chế trực dưới đồi - tuyến yên - thượng thận, gây suy thượng thận, hội chứng Cushing, tăng glucose huyết và glucose niệu ở một số người bệnh.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Để tránh suy thượng thận, khi dùng lâu và bôi trên diện rộng (dùng liều cao), cần đánh giá chức năng thượng thận vì có thể bị ức chế trực dưới đồi - tuyến yên - thượng thận (trục HPA), bằng các nghiệm pháp như nghiệm pháp kích thích bằng ACTH, nghiệm pháp xác định cortisol trong huyết tương và cortisol tự do trong nước tiểu. Nếu thấy có biểu hiện suy thượng thận, phải cố gắng thử ngừng thuốc, phải giảm số lần bôi, hoặc thay bằng một glucocorticoid có hoạt tính thấp hơn. Khi ngừng thuốc, chức năng trực HPA thường hồi phục nhanh và hoàn toàn, nhưng nếu thấy có biểu hiện thiếu glucocorticoid, phải bổ sung bằng cách uống corticosteroid.

Liều lượng và cách dùng

Bôi một lớp mỏng kem, mỡ, gel, thuốc xịt hoặc bọt clobetasol propionat và xoa nhẹ lên vùng da bị bệnh, ngày 2 lần vào sáng và chiều tối.

Nếu bị bệnh ở da đầu, nên ưu tiên dùng dạng thuốc bọt. Lộn ngược ống thuốc, bóp nhẹ để thuốc vào chỗ bị bệnh. Không nên dùng tay lấy thuốc, vì thuốc bọt sẽ cháy ra ngay khi tiếp xúc với da ẩm. Vén tóc ra khỏi vùng bị bệnh để bôi thuốc đúng vào vùng cần điều trị. Sau đó, xoa nhẹ vào vùng da đầu có thuốc, cho đến khi hết. Cũng dùng ngày 2 lần, sáng và chiều tối. Bôi thuốc xong, nên để hở, chỉ băng kín lại nếu có chỉ định của thầy thuốc.

Thuốc tác dụng rất mạnh, vì vậy chỉ bôi một lượng vừa đủ lên chỗ bị bệnh, không nên dùng quá 2 g một lần. Nếu chỗ bị bệnh quá lớn, cũng không được dùng quá 50 g mỗi tuần và không được dùng quá 2 tuần.

Khi đã thấy bệnh khỏi, nên ngừng thuốc. Nếu dùng thuốc được 2 tuần mà không thấy có đáp ứng, phải ngừng thuốc và xem lại việc chẩn đoán.

Dạng kem có chất làm dịu (emollient cream), trong điều trị bệnh vảy nến tung mảng vừa hoặc nặng, nếu dùng trên diện tích từ 5 - 10% diện tích cơ thể, có thể dùng đến 4 tuần. Nhưng từ tuần thứ 3, phải theo dõi thường xuyên sự ức chế trực dưới đồi - tuyến yên - thượng thận.

Do clobetasol propionat có nhiều dạng thuốc bôi khác nhau, mỗi dạng lại có thể có những đặc điểm riêng tuỳ theo nhà sản xuất, cần đọc kỹ và làm theo đúng như tờ hướng dẫn sử dụng thuốc đính kèm với mỗi sản phẩm thuốc.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời thuốc bôi clobetasol propionat và thuốc corticosteroid khác (uống, tiêm hoặc xịt mũi) dễ làm tăng nguy cơ quá liều glucocorticoid dẫn đến ức chế trực dưới đồi - tuyến yên - thượng thận.

Clobetasol làm tăng tác dụng của defarasirox. Tác dụng của clobetasol bị tăng lên bởi telaprevir. Clobetasol làm giảm tác dụng của aldesleukin, corticorelin, telaprevir, hyaluronidase.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc kem hoặc mỡ clobetasol propionat phải đựng trong đồ bao gói kín, bảo quản ở nhiệt độ thường 15 - 30 °C, tránh ánh sáng. Dạng kem không để trong tủ lạnh, cũng không được để ở nhiệt độ cao. Không được để chồng chất, ép mạnh lên tuýp thuốc. Dạng gel bảo quản ở 2 - 30 °C. Dạng dung dịch bảo quản ở 4 - 25 °C và không được sử dụng gần nguồn lửa. Dạng bột bảo quản ở 20 - 25 °C, tránh lửa.

Tương kỵ

Thuốc dễ bị bắt lửa, nhất là dạng thuốc bột, tránh dùng gần nơi có ngọn lửa, hoặc bật lửa hút thuốc trong và ngay sau khi bôi thuốc.

Quá liều và xử trí

Dùng quá liều làm tăng hấp thu qua da vào tuần hoàn; nếu đủ lượng sẽ gây tai biến toàn thân, đặc biệt là suy thượng thận, hội chứng Cushing, tăng glucose huyết, glucose niệu.

Xử trí: Ngừng thuốc, chức năng trực dưới đồi - tuyến yên - thượng thận thường phục hồi nhanh. Nhưng đôi khi sau ngừng thuốc có biểu hiện thiếu glucocorticoid, phải dùng corticosteroid một thời gian; tùy trường hợp mà dùng loại hoạt tính trung bình hoặc mạnh.

Thông tin quy chế

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

Tên thương mại

Amfacort; Becortmin; Betaclo; Clobap; Cloleo; Dermovate; Glovate gel; HoeCloderm; Jait; Medodermone; Neutasol; Philclobate; Sensoderm; Sos cort; Temclocort; Tempovate; Uniderm.

CLOFAZIMIN

Tên chung quốc tế: Clofazimine.

Mã ATC: J04BA01.

Loại thuốc: Thuốc trị phong.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang: 50 mg, 100 mg.

Được lý và cơ chế tác dụng

Clofazimin thuộc nhóm thuốc nhuộm phenazin, có tác dụng chống viêm và chống *Mycobacterium*. Cơ chế tác dụng của clofazimin trên *Mycobacterium* chưa được biết rõ. Thuốc liên kết ưu tiên với DNA và ức chế sự sao chép và phát triển của *Mycobacterium*. Clofazimin gắn với DNA chủ yếu tại chuỗi base có chứa guanin, thuốc gắn ưu tiên với DNA của *Mycobacterium* do tỷ lệ guanin và cystein trong DNA này tương đối cao so với DNA của người.

In vivo, clofazimin có tác dụng diệt khuẩn chậm đối với vi khuẩn bệnh phong *Mycobacterium leprae*, tuy nhiên, khó đánh giá tác dụng của thuốc trên vi khuẩn, vì chưa thể nuôi cấy được vi khuẩn bệnh phong *in vitro*. Clofazimin có tác dụng diệt khuẩn đối với *M. tuberculosis* và *M. marinum* *in vitro*, nhưng chỉ có tác dụng kìm khuẩn đối với các *Mycobacterium* khác bao gồm cả phức hợp *M. avium* (*M. avium complex-MAC*). Các *Mycobacterium* khác nằm trong phô tác dụng của clofazimin còn bao gồm *M. bovis*, *M. chelonei*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*, *M. scrofulaceum*, *M. simiae*, *M. ulcerans*.

Ở *in vitro*, *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. ulcerans* thường bị ức chế ở nồng độ clofazimin 0,01 - 0,33 microgam/ml và *M. kansasii*, *M. marinum* bị ức chế bởi nồng độ clofazimin 0,15 - 6,4 microgam/ml.

Clofazimin có tính chất sờ nước cao nên phải hòa tan trong dung môi hữu cơ (thí dụ: dimethyl sulfoxid, dioxan, methoxyethanol hoặc dimethylformamid) để dùng làm xét nghiệm nhạy cảm thuốc ở *in vitro*.

Clofazimin có tác dụng chống viêm và miễn dịch cả *in vitro* và *in vivo*, tuy cơ chế chính xác của các tác dụng đó chưa được biết đầy đủ. *In vitro*, clofazimin ức chế sự di chuyển bạch cầu trung tính (sự ức chế này tăng dần lên và phụ thuộc liều dùng) và ức chế sự chuyển dạng lympho bào do chất gây gián phân. Tác dụng chống viêm và ức chế miễn dịch của clofazimin cùng với tác dụng chống *Mycobacterium* đóng góp rõ ràng vào hiệu quả của thuốc trong điều trị bệnh phong và hồng ban nút do phong.

Cho đến nay, kháng chéo giữa clofazimin với rifampicin hay dapson vẫn chưa được ghi nhận.

Được động học

Clofazimin được hấp thu không hoàn toàn qua đường tiêu hóa sau khi uống. Sinh khả dụng thay đổi nhiều giữa các cá thể và phụ thuộc vào nhiều yếu tố như kích thước tiêu phân, dạng thuốc, liều dùng và có hay không có thức ăn trong đường tiêu hóa. Sự có mặt của thức ăn trong đường tiêu hóa có thể làm tăng tốc độ và mức độ hấp thu.

Người khoẻ mạnh uống một liều 200 mg clofazimin, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 4 - 12 giờ. Kết quả nghiên

cứu uống nhiều liều cho thấy chi có thể đạt được nồng độ thuốc ổn định trong huyết tương sau ít nhất 30 ngày điều trị. Người bệnh phong uống clofazimin liều 100 hoặc 300 mg một lần hàng ngày, nồng độ trung bình ổn định trong huyết tương tương ứng là 0,7 hoặc 1 microgam/ml. Tuy nhiên, mối quan hệ giữa nồng độ clofazimin và tác dụng điều trị của thuốc vẫn chưa được xác định. Clofazimin là chất rất ưa mỡ, nên được phân bố chủ yếu vào mô mỡ và tế bào hê lưới nội mô. Thuốc qua nhau thai, tiết được vào sữa và không phân bố vào não và dịch não tủy. Sau khi uống một liều đơn clofazimin, nửa đời thải trừ pha cuối khoảng 8 ngày. Sau khi uống nhiều liều, nửa đời trong mô của thuốc rất khác nhau, vào khoảng từ 25 cho đến 90 ngày. Thuốc tồn tại trong các mô của cơ thể trong thời gian dài và thải trừ rất chậm. Clofazimin được tìm thấy trong da và hạch bạch huyết mạc treo ruột tương ứng là 2 và 4 năm sau khi đã ngừng dùng thuốc. Clofazimin bài tiết chủ yếu dưới dạng không đổi qua phân, cả phần không hấp thu và phần đã thải trừ qua mật. Thuốc chỉ bài tiết qua nước tiểu với lượng nhỏ. Một lượng nhỏ được bài tiết qua tuyến bã nhờn và tuyến mồ hôi.

Ở bệnh nhân phong, khi uống clofazimin, thuốc phân bố và tích lũy dạng tinh thể với nồng độ cao nhất ở hạch bạch huyết màng treo ruột, các mô mỡ, tuyến thượng thận, gan, túi mật, lách. Nồng độ thấp nhất ở da, ruột non, phổi, tim, thận, tụy, cơ, xương. Tinh thể clofazimin cũng tìm thấy ở tuy xương, đờm, mồ hôi, giác mạc, móng mắt, kết mạc.

Chỉ định

Bệnh phong: Dùng clofazimin phối hợp với các thuốc khác để điều trị phong thể nhiều vi khuẩn, kể cả phong u kháng dapson và phong u có phản ứng hồng ban nút.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với clofazimin.

Thận trọng

Thận trọng với người bệnh có triệu chứng tiêu hóa như đau bụng, ỉa chảy. Nếu người bệnh bị đau bụng nóng rát, buồn nôn, nôn, ỉa chảy khi điều trị bằng clofazimin, thì nên giảm liều và nếu cần, tăng khoảng cách thời gian uống thuốc hoặc ngừng thuốc.

An toàn và hiệu quả của clofazimin ở trẻ em dưới 12 tuổi chưa được xác định. Thuốc đã được dùng cho một số ít trẻ em.

Người bệnh dùng clofazimin phải được thông báo thuốc có thể gây đổi màu từ hồng sang nâu đen ở da cũng như ở kết mạc, nước mắt, mồ hôi, đờm, nước tiểu, phân, nước mũi, tinh dịch và sữa. Phải khuyên người bệnh là hiện tượng đổi màu da tuy có hồi phục nhưng có thể phải mất vài tháng hoặc vài năm sau khi ngừng dùng clofazimin.

Sử dụng thận trọng trên người bị suy gan, thận, người mang thai và thời kì cho con bú.

Khi cần sử dụng với liều hàng ngày vượt quá 100 mg, chỉ nên dùng trong thời gian ngắn nhất có thể và dưới sự giám sát của thầy thuốc.

Thời kỳ mang thai

Clofazimin qua nhau thai và da của một số trẻ mới sinh bị đổi màu. Da đổi màu nhạt dần trong năm đầu. Một vài trẻ sơ sinh đã tử vong khi mẹ dùng thuốc trong thời kỳ mang thai, nhưng liên quan nhân quả với clofazimin chưa được xác định. Do đó, thuốc chỉ dùng cho người mang thai khi xét thấy lợi ích lớn hơn nguy cơ có thể có cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Clofazimin bài tiết vào sữa mẹ và da của trẻ bú mẹ có thể bị đổi màu. Do vậy chỉ dùng thuốc cho bà mẹ cho con bú khi có chỉ định rõ ràng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Clofazimin dung nạp tốt ở liều 100 mg hàng ngày hoặc thấp hơn. Những phản ứng có hại thường gặp chủ yếu ở da, mắt và đường tiêu hóa.

Thường gặp, ADR > 1/100

Da: Thay đổi màu da từ hồng sang nâu đen, vảy cá, khô da, nổi ban, ngứa.

Mắt: Đổi màu kết mạc, khô mắt, ngứa mắt, bị kích thích, chảy nước mắt.

Tiêu hóa: Nôn, buồn nôn, ợ chancy, đau bụng.

Phản ứng khác: Tăng nồng độ glucose huyết, phân và nước tiểu đổi màu.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Phù, đau mạch.

Thần kinh trung ương: Chóng mặt, hoa mắt, buồn ngủ, mệt mỏi, đau đầu.

Tiêu hóa: Tắc ruột, chảy máu đường tiêu hóa, chán ăn, táo bón, sút cân.

Gan: Viêm gan, vàng da, tăng albumin, bilirubin và AST trong huyết thanh.

Liều lượng và cách dùng

Clofazimin dùng theo đường uống và nên uống vào bữa ăn để hấp thu thuốc tối đa.

Người lớn:

Điều trị phong thể nhiều vi khuẩn (có hơn 5 tổn thương): Phác đồ được Tổ chức Y tế thế giới khuyến cáo dùng phối hợp với nhiều thuốc chống phong: clofazimin (50 mg một lần hàng ngày hoặc 100 mg một lần dùng cách ngày, cộng thêm liều 300 mg một lần hàng tháng), dapson (100 mg một lần hàng ngày) và rifampin (600 mg một lần hàng tháng). Điều trị trong một năm.

Nếu bệnh nhân phong thể nhiều vi khuẩn không chấp nhận hoặc không dung nạp clofazimin, khuyến cáo dùng rifampin (600 mg một lần hàng tháng), ofloxacin (400 mg một lần hàng tháng) và minocyclin (100 mg một lần hàng tháng) điều trị trong 24 tháng.

Nếu bệnh nhân không thể dùng rifampin vì tác dụng không mong muốn nặng, bệnh gian phát hoặc *M. leprae* kháng rifampin, Tổ chức y tế khuyến cáo dùng phác đồ clofazimin (50 mg một lần hàng ngày), ofloxacin (400 mg một lần hàng ngày) và minocyclin (100 mg một lần hàng ngày) dùng trong 6 tháng, tiếp theo dùng phác đồ clofazimin (50 mg một lần hàng ngày), và/hoặc ofloxacin (400 mg một lần hàng ngày) hoặc dùng minocyclin (100 mg một lần hàng ngày), dùng ít nhất thêm 18 tháng.

Điều trị phong ít vi khuẩn: Thông thường khuyến cáo sử dụng phác đồ 2 thuốc gồm rifampicin và dapson. Nếu bệnh nhân không dung được dapson thì thay thế bằng clofazimin (dùng liều khuyến cáo như trong điều trị phong thể nhiều vi khuẩn) trong 6 tháng.

Điều trị phản ứng hỏng ban nứt do phong: Liều clofazimin 100 - 300 mg uống hàng ngày. Liều lên đến 300 mg/ngày, chia thành 2 - 3 liều nhỏ, thời gian dùng thuốc tối 3 tháng. Liều dùng clofazimin nên được giảm dần cho tới liều thấp nhất có hiệu quả (thí dụ tối 100 mg/ngày), giảm càng sớm càng tốt sau khi đã kiểm soát được giai đoạn kịch phát. Nếu bệnh nặng, cần điều trị clofazimin ban đầu kéo dài (tối 7 tháng) và mở rộng điều trị thuốc (thêm 9 - 24 tháng) để ngăn ngừa bệnh tái phát.

Trẻ em: Để điều trị phong do đa trực khuẩn, Tổ chức Y tế thế giới khuyến cáo, trẻ em 10 - 14 tuổi uống clofazimin (50 mg dùng hàng ngày cộng thêm liều 150 mg một lần hàng tháng), dapson (50 mg một lần hàng ngày) và rifampin (450 mg một lần hàng tháng). Trẻ em dưới 10 tuổi nếu cần thiết phải dùng thì nên chỉnh liều phù hợp, ví dụ rifampicin (300 mg dùng một lần hàng tháng) kết hợp

clofazimin (25 mg/lần, uống 2 lần/tuần cộng thêm liều 100 mg dùng một lần hàng tháng), dapson (25 mg một lần hàng ngày). Điều trị trong 12 tháng.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời clofazimin không ảnh hưởng đến dược động học của dapson, nhưng có bằng chứng là dapson có thể làm giảm hoặc mất một vài tác dụng chống viêm của clofazimin, nên cần phải tăng liều khi dùng cùng với dapson so với khi dùng clofazimin đơn độc. Tuy nhiên, cho tới nay vẫn chưa có bằng chứng clofazimin và dapson干涉 lẫn nhau về tác dụng chống *Mycobacterium*.

Clofazimin có thể làm giảm tốc độ hấp thu rifampin, làm rifampin chậm đạt tối nồng độ đỉnh trong huyết tương, nhưng không ảnh hưởng đến nồng độ và nửa đời của rifampin trong huyết tương hoặc thải trừ rifampin qua nước tiểu. Việc điều trị phối hợp clofazimin, dapson và rifampin vẫn được khuyến dùng.

Dùng isoniazid đồng thời có thể làm tăng nồng độ clofazimin trong nước tiểu, huyết tương và giảm nồng độ thuốc trên da.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản nang clofazimin trong lọ kín, tránh ám, ở nhiệt độ 30 °C hoặc thấp hơn.

Quá liều và xử trí

Nhiễm độc cấp tính: Loại thuốc khỏi dạ dày bằng cách gây nôn hoặc rửa dạ dày. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Thông tin qui chế

Clofazimin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

CLOFIBRAT

Tên chung quốc tế: Clofibrate.

Mã ATC: C10AB01.

Loại thuốc: Thuốc chống rối loạn lipid máu (nhóm fibrat).

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang 500 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Clofibrat là thuốc chống tăng lipid máu. Thuốc làm hạ lipid huyết thanh bằng cách giảm lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL) giàu triglycerid. Có thể làm giảm cholesterol huyết thanh, đặc biệt ở những người tăng cholesterol do có mặt lipoprotein tỷ trọng trung gian (IDL) trong chứng tăng lipoprotein máu typ III. Cũng có thể làm tăng nhẹ lipoprotein tỷ trọng cao (HDL). Cơ chế tác dụng chưa được xác định rõ. Clofibrat có thể ức chế giải phóng các lipoprotein ở gan (đặc biệt là VLDL), làm tăng tác dụng của lipoprotein lipase và tăng bài xuất các sterol trung tính ở phân. Clofibrat có thể làm gián đoạn sinh tổng hợp cholesterol trước chặng tạo mevalonat.

Clofibrat làm giảm nồng độ triglycerid huyết thanh nhiều hơn giảm nồng độ cholesterol huyết thanh; do đó thuốc không có hiệu quả cho người bệnh chỉ tăng đơn thuần cholesterol. Sử dụng clofibrat trong chứng tăng lipoprotein máu typ II cũng hạn chế vì tác dụng thất thường trên cholesterol. Không khuyến cáo dùng rộng rãi clofibrat trong cộng đồng để dự phòng bệnh tim thiếu máu cục bộ. Clofibrat đã được nghiên cứu sử dụng để điều trị chứng vàng da sinh lý ở trẻ sơ sinh và dự phòng vàng da ở trẻ sinh thiếu tháng với liều đơn 50 mg/kg.

Dược động học

Clofibrat hấp thu dễ và gần như hoàn toàn ở đường tiêu hóa. Thuốc được các enzym huyết thanh thủy phân nhanh chóng thành acid tự do là acid clofibrat, vẫn còn hoạt tính của clofibrat. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của acid clofibrat 4 - 6 giờ sau khi uống một liều duy nhất 500 mg clofibrat ở người khỏe mạnh khoảng 49 - 53 microgam/ml. Khoảng 95 - 98% acid clofibrat liên kết với protein huyết tương. Nửa đời thải trừ của acid clofibrat khoảng 12 - 35 giờ (trung bình là 12 - 22 giờ) ở người lớn khỏe mạnh và 29 - 88 giờ ở người suy thận. Xấp xỉ 95 - 99% liều uống clofibrat bài tiết vào nước tiểu ở dạng acid clofibrat tự do và liên hợp.

Chỉ định

Clofibrat được chỉ định cho chứng loạn beta lipoprotein máu tiên phát (tăng lipid máu typ III) không đáp ứng đầy đủ với chế độ ăn. Clofibrat dùng trong điều trị người bệnh trưởng thành có nồng độ triglycerid huyết thanh rất cao (tăng lipid máu typ IV và V) có nguy cơ đau bụng và viêm tụy (diễn hình là những người có nồng độ triglycerid huyết thanh cao trên 2 000 mg/dl) mà không đáp ứng đầy đủ với chế độ ăn và giảm uống rượu và ở người bệnh có nồng độ triglycerid huyết thanh từ 1 000 - 2 000 mg/dl, đã có tiền sử viêm tụy hoặc đau bụng tái diễn hình của viêm tụy. Clofibrat không có hiệu quả trong tăng triglycerid máu ở chứng tăng lipid máu typ I mà ở đó chylomicron và triglycerid huyết tương tăng nhưng lại kèm theo hàm lượng VLDL bình thường. Quan sát kỹ huyết tương để tủ lạnh 12 - 14 giờ, giúp phân biệt có hiệu quả các typ tăng lipoprotein máu I, IV và V.

Những năm trước đây, clofibrat là thuốc hạ lipid được kê đơn rộng rãi nhất. Nhưng việc sử dụng thuốc này đã giảm rất nhiều sau khi thử nghiệm của Tổ chức Y tế thế giới cho thấy mặc dù hạ được 9% hàm lượng cholesterol, nhưng điều trị bằng clofibrat không hạ được các sự cố tim mạch mà còn làm tăng tỷ lệ tử vong toàn bộ trong đó có tử vong thứ phát do phái mổ cắt bỏ túi mật vì sỏi mật.

Chống chỉ định

Quá mẫn với clofibrat.

Suy giảm nặng chức năng thận hoặc gan.

Xơ gan ứ mật tiên phát (dùng clofibrat có thể làm tăng cholesterol máu vốn đã tăng ở những người bệnh này).

Thận trọng

Cho tới nay không có bằng chứng vững chắc là clofibrat có tác dụng làm giảm tỷ lệ tử vong tim mạch, và vì có thể có những tác dụng ngoại ý nghiêm trọng nặng (ví dụ sỏi mật, ung thư) liên quan đến dùng thuốc này, nên clofibrat chỉ được dùng cho những người bệnh đã được chọn lựa cẩn thận (xem phần Chỉ định).

Trước khi bắt đầu điều trị với clofibrat, nên thử kiểm soát lipid huyết thanh bằng chế độ ăn thích hợp, làm giảm cân ở người béo phì, tập thể dục, kiểm soát đái tháo đường v.v... Cần thường xuyên định lượng lipid huyết thanh trong vài tháng đầu uống clofibrat và sau đó định lượng theo định kỳ. Phải ngừng thuốc sau 3 tháng nếu đáp ứng không đầy đủ.

Sỏi mật có thể là một tác dụng ngoại ý của liệu pháp clofibrat, vì vậy phải tiến hành những thủ thuật chẩn đoán thích hợp nếu xuất hiện dấu hiệu và triệu chứng liên quan đến bệnh về mật.

Trong thời gian điều trị bằng clofibrat, phải thường xuyên định lượng transaminase huyết thanh và làm các thử nghiệm chức năng gan khác, vì có thể có những bất thường về các thông số này. Nếu các thử nghiệm chức năng gan tăng bền vững hoặc có những bất thường quá mức, thì phải ngừng thuốc. Sử dụng clofibrat phải thận trọng ở những người bệnh có tiền sử vàng da hoặc bệnh gan.

Phải định kỳ theo dõi công thức máu toàn bộ vì đã có thông báo về thiếu máu và giảm bạch cầu ở người bệnh dùng clofibrat.

Thời kỳ mang thai

Mặc dù không biết clofibrat có thể gây tác hại cho thai nhi khi phụ nữ uống trong thời gian mang thai hay không, vẫn cần chống chỉ định dùng clofibrat cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Vì acid clofibrat là chất chuyển hóa có hoạt tính của clofibrat được phát hiện trong sữa mẹ, nên chống chỉ định dùng thuốc này cho phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR thường gặp nhất là các triệu chứng tiêu hóa nhất thời, ỉa chảy và giảm khả năng tình dục.

Thường gặp, ADR > 1/100

Chung: Giảm khả năng tình dục.

Tiêu hóa: Đau bụng, khó tiêu, buồn nôn, ỉa chảy.

Gan: Sỏi mật.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Chung: Nhức đầu, mỏi mệt.

Cơ - xương: Bệnh cơ, đau cơ bao gồm triệu chứng/hội chứng giống viêm cơ và tiêu cơ vân.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Chung: Chóng mặt, tăng cân.

Da: Ban da, ngứa.

Gan: Tăng transaminase.

Khác: Rụng lông, tóc. Giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt và loạn nhịp tim đã được thông báo ở người bệnh điều trị bằng clofibrat.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Chưa có thông tin về cách xử trí ADR, nếu xuất hiện ADR phải ngưng dùng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Uống 1,5 - 2 g mỗi ngày, chia làm 2 - 4 lần.

Nên uống clofibrat cùng với thức ăn để giảm rối loạn tiêu hóa.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp clofibrat với các thuốc chống đông loại dicoumarol/warfarin: Dùng cùng với clofibrat có thể làm tăng đáng kể tác dụng chống đông; nếu dùng, cần điều chỉnh liều thuốc chống đông dựa vào kết quả xác định thường xuyên thời gian prothrombin. Một số nhà lâm sàng khuyên nên giảm thuốc chống đông xuống một nửa liều. Thuốc uống chống đái tháo đường, đặc biệt là tolbutamid: Dùng cùng clofibrat có thể làm tăng tác dụng hạ đường huyết, do clofibrat đẩy các thuốc này ra khỏi vị trí liên kết với albumin huyết tương và như vậy có thể cần phải điều chỉnh liều của chúng. Glipizid và glyburid, do có đặc tính liên kết không ion nên có thể không bị ảnh hưởng nhiều như các thuốc uống chống đái tháo đường khác, tuy nhiên nếu dùng cùng với clofibrat, cũng nên thận trọng.

Acid chenodesoxycholic hoặc acid ursodesoxycholic: Có thể bị giảm tác dụng nếu dùng cùng với clofibrat vì clofibrat có khuynh hướng làm tăng bão hòa cholesterol ở mật.

Các chất ức chế HMG-CoA reductase dùng cùng với clofibrat có thể làm tăng nguy cơ bị tiêu cơ vân, mặc dù chưa có thông báo về các trường hợp tiêu cơ vân khi dùng clofibrat cùng với các chất ức chế HMG-CoA reductase; tuy nhiên đã có thông báo về tiêu cơ vân khi dùng fibrat khác (gemfibrozil) cùng với lovastatin.

Probenecid dùng cùng clofibrat có thể làm giảm thanh thải chuyển hóa và thanh thải thận, và làm thay đổi mức liên kết của clofibrat với protein huyết tương, do đó làm tăng tác dụng điều trị và độc tính của clofibrat.

Rifampicin dùng cùng với clofibrat có thể làm tăng chuyển hóa của clofibrat bằng cách cảm ứng các enzym microsom ở gan, kết

quả là hạ đáng kể nồng độ clofibrat trong huyết thanh. Các thuốc uống tránh thai, nếu dùng đồng thời, có thể thay đổi hiệu lực của clofibrat.

Độ ổn định và bảo quản

Phải bảo quản nang chứa clofibrat lỏng trong đồ đựng dây kín, tránh ánh sáng và để ở nhiệt độ dưới 40 °C, tốt nhất là 15 - 30 °C. Tránh để đông lạnh các nang chứa chất lỏng này.

Quá liều và xử trí

Chưa có thông báo nào về quá liều. Nếu xảy ra, phải dùng các biện pháp hỗ trợ điều trị triệu chứng.

CLOMIPHEN/CLOMIFEN

Tên chung quốc tế: Clomifene (Clomiphene).

Mã ATC: G03GB02.

Loại thuốc: Thuốc kháng estrogen/thuốc gây phóng noãn.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 50 mg clomiphen citrat.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Clomiphen là một chất không steroid gồm hỗn hợp 2 đồng phân. Thuốc có cả tác dụng estrogen lẫn tác dụng kháng estrogen (kháng estrogen do đồng phân E-isome). Thuốc có tác dụng kích thích rụng trứng, được cho là do tác dụng kháng estrogen. Nó kích thích bài tiết hormon gonadotropin tuyển yên, có thể do phong bế hòi tác âm của estrogen tại thụ thể ở vùng dưới đồi và tuyển yên.

Thuốc được dùng rộng rãi nhất để chữa vô sinh không phóng noãn. Sự điều trị cũng sẽ không thành công ở phụ nữ mà không còn có khả năng rụng trứng và chồng bị vô sinh. Nó cũng không có tác dụng trong trường hợp suy tuyển yên và suy buồng trứng nguyên phát.

Dược động học:

Thuốc dùng đường uống.

Khởi đầu tác dụng: Sự rụng trứng xảy ra sau 5 - 10 ngày của 1 đợt điều trị.

Thời gian tác dụng: Tác dụng của thuốc được tích tụ. Sự rụng trứng có thể xảy ra ở vòng kinh tiếp ngay sau đợt uống thuốc cuối cùng. Nửa đời thài trừ: 5 - 7 ngày.

Thời gian đỉnh huyết tương: Khoảng 6 giờ.

Khi uống, clomiphen hấp thu ở đường tiêu hóa, chuyển hóa ở gan và đào thải chủ yếu theo phân, lượng nhỏ qua nước tiểu. Khoảng 51% liều uống và 37% liều tiêm tĩnh mạch được đào thải trong vòng 5 ngày. Thuốc vẫn còn tiếp tục được đào thải 6 tuần sau khi dùng, do lượng thuốc còn lại vẫn tái luân chuyển qua chu trình gan - ruột.

Clomiphen được dùng nhiều để gây phóng noãn ở phụ nữ không phóng noãn.

Chỉ định

Điều trị vô sinh do không phóng noãn. Điều trị chỉ thành công nếu người vợ có khả năng phóng noãn và người chồng có tinh trùng.

Chống chỉ định

Đang mang thai: Không dùng clomiphen khi nghi ngờ đang mang thai. Cần đo thân nhiệt cơ sở đều đặn trong suốt các chu kỳ dùng thuốc và phải ngừng dùng thuốc khi nghi ngờ có thai. Nếu sau khi dùng clomiphen mà thân nhiệt là hai pha và không thấy có kinh nguyệt, cần phải chẩn đoán phân biệt khả năng có u nang buồng trứng hoặc/và có thai. Đợt điều trị tiếp theo phải chờ cho đến khi đã có chẩn đoán chính xác.

Bệnh gan hay có tiền sử bệnh gan.

U tuyến yên, tăng prolactin huyết.

U nang buồng trứng (trù buồng trứng đa nang).

Chảy máu tử cung bất thường chưa rõ nguyên nhân.

Quá mẫn với clomiphen (mờ mắt, phản ứng dị ứng).

Thận trọng

Thăm khám bằng siêu âm, định lượng hormon trước và trong khi điều trị rất cần thiết, thậm chí bắt buộc. Trị liệu bằng clomiphen (đặc biệt khi phối hợp với gonadotropin) chỉ được tiến hành tại các trung tâm chuyên khoa.

Trị liệu phải được theo dõi chặt chẽ và chỉ được bắt đầu vào ngày thứ 5 của chu kỳ kinh nguyệt tự nhiên hoặc phóng noãn nhân tạo. Để có kết quả tốt cần phải tính toán thời gian giao hợp cho đúng lúc. Để cho chu kỳ đáp ứng phóng noãn đều đặn thì mỗi đợt trị liệu bằng clomiphen phải được bắt đầu vào quãng ngày thứ 5 của chu kỳ kinh nguyệt, khi phóng noãn đã được xác định.

Điều trị bằng clomiphen tuân theo quy luật tác dụng giảm dần: khả năng thụ thai sẽ giảm đi sau số đợt điều trị. Nếu sau 3 lần có đáp ứng phóng noãn với clomiphen mà vẫn không thụ thai thì không nên tiếp tục điều trị bằng clomiphen nữa.

Tăng liều sẽ làm tăng kích thích buồng trứng và tăng các tác dụng phụ.

Thời kỳ mang thai

Mặc dù chưa có số liệu về liên quan giữa thuốc và các dị tật bẩm sinh, vì lý do an toàn, chỉ nên bắt đầu mỗi đợt điều trị bằng clomiphen sau khi đã chắc chắn là người bệnh không mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không dùng clomiphen cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tỷ lệ đa thai sau khi gây phóng noãn bằng clomiphen là cao.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Nhức đầu.

Tuần hoàn: Con bốc hỏa.

Tiêu hóa: Đau bụng khó chịu, buồn nôn, nôn.

Thần kinh: Kích thích, mất ngủ.

Tiết niệu - sinh dục: Cương vú, buồng trứng to lên.

Da: Tóc khô.

Thị giác: Nhìn mờ.

Khác: Chóng mặt, hoa mắt.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Tăng cân, mệt mỏi.

Da: Nổi mày đay, viêm da dị ứng, rụng tóc (hồi phục được).

Thần kinh: Trầm cảm.

Tiết niệu - sinh dục: Chảy máu tử cung bất thường, đi tiểu nhiều.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tác dụng phụ có thể xuất hiện ngay cả với liều thấp. Có thể làm giảm thiểu tác dụng phụ bằng cách đánh giá lâm sàng thật cẩn thận trước khi điều trị, thận trọng khi tính liều và theo dõi bằng siêu âm nếu nghi ngờ có u nang buồng trứng.

Do tác dụng phụ đáng kể nhất là tăng kích thích buồng trứng, dẫn đến tạo thành nang hoàng tuyến ở buồng trứng, làm người bệnh bị đau nhiều trước và sau thời điểm rụng trứng. Cần thăm khám vùng đáy chậu hay siêu âm để xác định kích thước bình thường buồng trứng trước khi tiếp tục điều trị.

Cần phải thông báo cho người bệnh biết về các rối loạn thị giác có thể xảy ra (nhìn mờ, đếm tối...) khi dùng clomiphen, khiến cho sinh hoạt và làm việc khó khăn, nhất là ở môi trường có độ chiếu sáng thay đổi. Người bệnh có bất kỳ rối loạn thị giác nào đều phải ngừng thuốc và cần được thăm khám mắt toàn diện.

Liều lượng và cách dùng

Chỉ có các thầy thuốc có kinh nghiệm về phụ khoa hay nội tiết

mới được sử dụng clomiphen. Cần chọn lựa người bệnh dùng clomiphen một cách cẩn thận sau khi đã thăm khám để đánh giá xem có đủ các điều kiện sau không:

Có chức năng gan bình thường.

Có lượng estrogen nội sinh bình thường (đánh giá qua phiến đồ âm đạo, sinh thiết niêm mạc tử cung, định lượng estrogen trong nước tiểu và trong huyết thanh, đáp ứng chảy máu với progesteron). Nồng độ estrogen thấp, tuy không thuận lợi nhưng vẫn có thể có kết quả điều trị tốt.

Không bị rối loạn tiền phát chức năng tuyến yên hoặc buồng trứng (clomiphen không có tác dụng trong các trường hợp đó), không bị các bệnh gây loạn nồng độ estrogen như bệnh tuyến giáp hay tuyến thượng thận (clomiphen không thể thay thế trị liệu thích hợp cho các bệnh này).

Liều bắt đầu của clomiphen là 50 mg/ngày trong 5 ngày, từ ngày thứ 5 của chu kỳ kinh nguyệt. Cần theo dõi giai đoạn hoàng thể để xác định xem có phong noãn hay không.

Nếu sau đợt điều trị đầu tiên mà không thấy có phong noãn thì có thể bắt đầu đợt điều trị thứ hai với liều 100 mg/ngày, trong 5 ngày. Khoảng cách giữa hai đợt điều trị là 1 tháng. Chi tăng liều clomiphen ở người bệnh không có đáp ứng với đợt điều trị thứ nhất. Không được tăng liều hoặc tăng thời gian trị liệu quá 100 mg/ngày trong 5 ngày. Không được điều trị quá 3 đợt mà cần chẩn đoán lại ở các người bệnh không có đáp ứng với trị liệu. Nếu tổng liều dùng là 6 đợt mà không có hiệu quả thì ngừng.

Tỷ lệ phong noãn đạt được khoảng 70% người bệnh (thống kê trên 5 000 trường hợp).

Clomiphen cũng được dùng chữa vô sinh nam trong trường hợp do thiếu nang tinh trùng, để kích thích giải phóng gonadotropin và nâng khả năng sinh tinh, nhưng kết quả còn hạn chế.

Tương tác thuốc

Trong trường hợp đặc biệt, clomiphen có thể dùng phối hợp với HMG (human menopausal gonadotrophin; gonadotropin ở phụ nữ mãn kinh) nhằm kích thích nang noãn phát triển và với HCG (human chorionic gonadotrophin; gonadotropin của nhau thai người) để kích thích rụng trứng. Trong trường hợp này, tác dụng phụ của clomiphen tăng lên đáng kể (có thể gây tử vong): kích thích buồng trứng quá mức gây đau đớn, nang chức năng của buồng trứng có thể vỡ gây cổ trường, tràn dịch màng phổi, huyệt khối, giảm protein máu, cô đặc máu, và nguy cơ đột quỵ ở hơn 30% người bệnh.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc nhiệt độ phòng, nơi khô ráo, tránh ánh sáng.

Thông tin qui chế

Clomifen citrat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Tên thương mại

ClomHexal 50; Clomid; Clomifene; Clostilbegyt; Duinum; Ovophene; Ovuclon; Profertil; Roranime; Serophene.

CLOMIPRAMIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Clomipramine hydrochloride.

Mã ATC: N06AA04.

Loại thuốc: Thuốc chống trầm cảm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 10 mg, 25 mg, 75 mg.

Nang: 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg.

Viên nén tác dụng kéo dài: 75 mg

Dược lý và cơ chế tác dụng

Clomipramin là thuốc chống trầm cảm ba vòng, dẫn chất của dibenzazepin, tương tự như imipramin, nhưng khác ở vị trí gắn clor trên chuỗi bên. Dược lý học của clomipramin rất phức tạp và giống các thuốc chống trầm cảm khác về nhiều mặt, nhất là giống cơ chế của các thuốc ức chế chọn lọc sự tái nhập serotonin nên chủ yếu làm tăng tác dụng dược lý của serotonin (5-HT). Tác dụng dược lý *in vivo* của thuốc không đặc hiệu như tác dụng *in vitro* do chất chuyển hóa là desmethylclomipramin có tác dụng ức chế sự tái nhập noradrenalin. Do điều này và cũng do nhiều tác dụng khác nữa, clomipramin cũng có tác dụng dược lý giống như các thuốc chống trầm cảm ba vòng khác.

Cơ chế tác dụng của clomipramin trong điều trị rối loạn ám ảnh cường bức chưa biết rõ, nhưng có thể liên quan đến việc clomipramin điều chỉnh lại sự mất điều hòa serotonin, một trong những nguyên nhân của rối loạn ám ảnh cường bức. Tuy nhiên cần có nhiều nghiên cứu tiếp theo để xác nhận giả thuyết này. Giống như các thuốc chống trầm cảm 3 vòng khác, cơ chế chống trầm cảm chính xác của clomipramin cũng chưa được rõ. Clomipramin phong bế tái nhập serotonin và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó là desmethylclomipramin phong bế tái nhập noradrenalin ở các màng tế bào thần kinh trước synap. Do đó, tác dụng của serotonin và noradrenalin có thể tăng lên. Tuy nhiên, người ta cũng cho rằng sự thay đổi của các thụ thể sau synap mới là cơ chế tác dụng chính của các thuốc chống trầm cảm khi dùng dài ngày. Cũng giống như các thuốc chống trầm cảm khác, clomipramin và desmethylclomipramin theo thời gian sẽ làm thay đổi tính nhạy cảm của các thụ thể với các monoamin là những chất được coi là có liên quan đến tác dụng chống trầm cảm của thuốc; điều này cũng giải thích tại sao tác dụng của thuốc chậm xuất hiện.

Clomipramin cũng có tác dụng kháng dopamin do gắn vào các thụ thể sau synap của các chất khángdopamin. Clomipramin cũng gắn vào các thụ thể với acetylcholin và do đó có tác dụng kháng phó giao cảm rõ rệt. Kết quả là trị liệu bằng clomipramin có thể gây tác dụng phụ ở trung ương và ở ngoại vi do ức chế các thụ thể acetylcholin kiêng muscarin (ví dụ: khô miệng, mờ mắt, bí tiểu tiện, táo bón, lú lẫn). Ngoài ra, clomipramin còn gắn với các thụ thể giao cảm alpha₁, alpha₂, thụ thể histamin và thụ thể opiat và thể hiện tác dụng kháng histamin và tác dụng chặn thụ thể giao cảm alpha₁ ở liều điều trị.

Clomipramin hình như có tác dụng bình thường hóa chuyển hóa ở các vùng não có liên quan đến bệnh sinh của rối loạn ám ảnh cường bức (vỏ não vùng trán và nhân đuôi).

Dược động học

Clomipramin sau khi uống được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Do thuốc bị chuyển hóa mạnh khi qua gan lần đầu nên sinh khả dụng của thuốc sau khi uống bị giảm xuống, chỉ còn khoảng 50%. Sinh khả dụng của viên nang và dung dịch uống tương đương nhau. Thực ăn hình như không có ảnh hưởng đến sinh khả dụng của dạng viên nang.

Sau khi uống liều một lần 50 mg, nồng độ đỉnh huyết tương của clomipramin (khoảng 56 - 154 nanogram/ml) thường xuất hiện trong vòng 2 - 6 giờ. Giống như các thuốc chống trầm cảm ba vòng khác, với cùng một liều, nồng độ clomipramin trong huyết tương giữa các cá thể khác nhau rất nhiều, có phần do chuyển hóa của thuốc chịu ảnh hưởng của yếu tố di truyền.

Sau khi uống liều nhiều lần, trạng thái cân bằng ổn định về nồng độ của clomipramin trong huyết tương xuất hiện trong vòng 1 - 2 tuần. Trạng thái cân bằng ổn định về nồng độ của desmethylclomipramin

trong huyết tương cũng xảy ra vào khoảng thời gian đó hoặc muộn hơn. Dùng thuốc dài ngày nồng độ trong huyết tương của desmethylclomipramin thường cao hơn thuốc mẹ.

Sau khi uống clomipramin và desmethylclomipramin nhanh chóng được phân bố rộng khắp và gắn rất nhiều (97%) vào protein của huyết tương và của mô. Thể tích phân bố của clomipramin ở người khỏe mạnh khoảng 17 lít/kg (9 - 27 lít/kg). Thuốc đi qua các hàng rào ưa mỡ rất dễ dàng; điều này giải thích vì sao nồng độ thuốc lại cao ở các mô có ái tính mạnh với mỡ. Clomipramin và desmethylclomipramin đều đi qua hàng rào máu - não, qua nhau thai và phân bố vào sữa mẹ.

Các nghiên cứu cho thấy nồng độ thuốc trong huyết tương và AUC của clomipramin và desmethylclomipramin không tuyến tính trong khoảng liều dùng từ 25 - 150 mg/ngày gợi ý rằng chuyển hóa của clomipramin và desmethylclomipramin có thể bão hòa. Cần lưu ý đến đặc điểm này khi đánh giá các dữ liệu được động học hiện có do các dữ liệu này thu được từ những người bệnh dùng mức liều 150 mg/ngày. Nếu clomipramin và desmethylclomipramin thể hiện được động học không tuyến tính ở mức liều vượt quá 150 mg/ngày, thời gian bán thải của thuốc ở mức liều gần giới hạn trên của liều khuyến cáo (ví dụ 200 - 250 mg/ngày) có thể kéo dài hơn. Ở các mức liều này, thuốc có thể tích lũy làm tăng nguy cơ có tác dụng không mong muốn phụ thuộc liều hoặc phụ thuộc nồng độ thuốc trong huyết tương, đặc biệt là co giật.

Nửa đời trong huyết tương của clomipramin vào khoảng 32 giờ (từ 19 - 37 giờ) và desmethylclomipramin là 69 giờ (từ 54 - 77 giờ) sau khi dùng đơn liều 150 mg. Con đường chuyển hóa quan trọng nhất của clomipramin là demethyl hóa để tạo thành desmethylclomipramin. Sau đó clomipramin và desmethylclomipramin được hydroxyl - hóa và N-oxy hóa tại gan. Clomipramin được đào thải nhiều qua nước tiểu (60%), chủ yếu dưới dạng các chất chuyển hóa tự do hoặc dạng liên hợp (glucuronid hoặc sulfat). Phần còn lại được đào thải ở phân. Ảnh hưởng của tình trạng suy gan, suy thận lên được động học của clomipramin chưa được nghiên cứu đầy đủ.

Dược động học trên các nhóm đối tượng đặc biệt:

Ở người già (trên 65 tuổi), nồng độ thuốc trong máu cao hơn so với người bệnh trẻ tuổi (18 - 40 tuổi) do giảm chuyển hóa.

Nồng độ trong huyết tương của clomipramin thấp hơn ở người hút thuốc so với người không hút thuốc

Chỉ định

Các triệu chứng trầm cảm, đặc biệt là khi cần tác dụng an thần.

Rối loạn ám ảnh cưỡng bức và tình trạng ám ảnh ghê sợ.

Hỗ trợ điều trị mất trung lực liên quan đến chứng ngủ rũ.

Tuy nhiên, trên đối tượng trẻ em và trẻ vị thành niên (từ 0 - 17 tuổi), chưa có đủ bằng chứng về an toàn và hiệu quả trong điều trị trầm cảm, tình trạng ám ảnh ghê sợ và mất trung lực liên quan đến chứng ngủ rũ và các chỉ định này chưa được khuyến cáo chính thức.

Thuốc cũng được sử dụng trong một số bệnh lý khác (tuy chưa được cơ quan Quản lý Dược Hoa Kỳ và Châu Âu cấp phép chính thức) như:

Cơn hoảng sợ có hoặc không kèm theo chứng sợ khoảng trống;

Đau mạn tính: Tương tự các thuốc chống trầm cảm khác, thuốc được sử dụng đơn độc hay phối hợp với các thuốc giảm đau thông thường trong đau mạn tính, bao gồm đau trung ương, đau không rõ nguyên nhân, đau đầu, bệnh lý thần kinh ngoại vi do đái tháo đường, và đau do nguyên nhân thần kinh khác;

Thuốc còn được sử dụng trên một số ít các người bệnh có rối loạn tự kỷ, tật tự nhô râu - tóc, tật tự gặm móng tay (một dạng rối loạn thói tật), chứng nói lắp, rối loạn ăn uống, xuất tinh sớm và hội chứng tiền kinh nguyệt.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với clomipramin hay với các thuốc chống trầm cảm ba vòng loại benzazepin.

Mẫn cảm với một hoặc nhiều thành phần của chế phẩm.

Người bệnh mới hồi phục sau nhồi máu cơ tim.

Trạng thái hung cảm.

Người bệnh bị блок tim hoặc loạn nhịp tim.

Không được kết hợp clomipramin với các thuốc ức chế monoamino oxidase (MAO) không chọn lọc (chuyển từ trị liệu bằng MAO sang trị liệu bằng clomipramin và ngược lại cần cách nhau ít nhất 3 tuần). Do đó khi ở các người bệnh dùng đồng thời cả MAO và các thuốc chống trầm cảm ba vòng xuất hiện các phản ứng rất độc và có thể nguy hiểm đến tính mạng (trụy tim mạch, tăng huyết áp kịch phát, sốt cao, co giật) nên phải chống chỉ định tuyệt đối việc dùng đồng thời hai loại thuốc này.

Thận trọng

Cần theo dõi người bệnh cẩn thận (về tâm trí và cơ thể) khi bắt đầu trị liệu.

Người bệnh trầm cảm hoặc có các rối loạn tâm thần sử dụng các thuốc chống trầm cảm nói chung cũng như clomipramin có thể có nguy cơ tự sát hoặc có ý định tự sát, kể cả khi có cải thiện lâm sàng. Các người bệnh có nguy cơ cao là các người bệnh có tiền sử thực hiện hành vi tự sát, hoặc những người bệnh thể hiện rõ rệt ý định tự sát từ trước khi bắt đầu điều trị, và người bệnh dưới 25 tuổi. Do vậy cần giám sát chặt chẽ người bệnh, đặc biệt là là trong giai đoạn đầu điều trị. Người bệnh dùng các thuốc chống trầm cảm nói chung và clomipramin nói riêng, với bất kỳ chỉ định nào, được khuyến cáo là cần giám sát chặt chẽ về các biểu hiện lâm sàng cho thấy tình trạng xấu đi, nguy cơ tự sát, thay đổi hành vi bất thường. Mặc dù chưa được khẳng định chắc chắn, nhưng các biểu hiện như tình trạng kích động, lo âu, con hoảng sợ, mất ngủ, kích thích, chống đối, gây gỗ, con xung động, đứng ngồi không yên, hung cảm nhẹ hoặc hung cảm dữ dội như là các triệu chứng tiên lượng cho tự sát. Do vậy, cần cẩn nhắc thay đổi chế độ liều hoặc ngừng điều trị nếu triệu chứng trầm cảm tiến triển xấu hơn, người bệnh tự sát hoặc có các biểu hiện tiên lượng cho các tình trạng này, đặc biệt là khi các biểu hiện là nặng, khởi phát đột ngột hoặc mới xuất hiện.

Thuốc có thể gây khởi phát cơn loạn thần ở các người bệnh tâm thần phân liệt.

Thuốc cũng khởi phát cơn hung cảm/con hung cảm nhẹ ở các người bệnh có rối loạn cảm xúc chu kỳ. Ở những người bệnh này, cần giảm liều hoặc ngừng thuốc và dùng một thuốc chống loạn thần. Ở các người bệnh có rối loạn hoảng sợ có thể có biểu hiện lo âu nặng lên lúc bắt đầu điều trị với thuốc chống trầm cảm, chủ yếu trong vài ngày đầu và dần giảm đi trong vòng hai tuần.

Cần tránh ngừng thuốc đột ngột do có thể có tác dụng không mong muốn. Nếu cần ngừng thuốc thì nên giảm liều nhanh nhất có thể được, nhưng cần biết về tác dụng phụ có thể có.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng làm hạ ngưỡng co giật, do vậy cần sử dụng thận trọng trên người bệnh bị động kinh hoặc có các yếu tố làm tăng nguy cơ như tổn thương não, sử dụng đồng thời các thuốc làm hạ ngưỡng co giật, người nghiện rượu hoặc ngừng sử dụng các thuốc có tác dụng chống co giật (như benzodiazepin). Cần được tăng cường điều trị bệnh động kinh trước và trong khi điều trị bằng clomipramin và không dùng liều cao hơn liều khuyến cáo.

Nếu có dự kiến gây mê toàn thân thì phải ngừng dùng clomipramin nhiều ngày trước khi phẫu thuật (tùy theo tình trạng lâm sàng cho phép) và cần trao đổi với bác sĩ gây mê về khả năng tương tác có thể xảy ra.

Clomipramin có thể gây ngủ gà và gây kém tập trung nên có thể làm giảm khả năng tư duy và thể lực để lái xe, vận hành máy móc

hoặc thực hiện các công việc phức tạp.

Do thuốc được báo cáo là gây giảm bạch cầu hạt trên một số ít các trường hợp, nên định kỳ xét nghiệm công thức máu, nhất là khi có kèm theo sốt, viêm họng, hay có bất kỳ dấu hiệu nhiễm khuẩn nào. Trước khi điều trị, cần kiểm tra huyết áp của người bệnh do các người bệnh huyết áp thấp hoặc không ổn định có thể bị hạ huyết áp. Cần đặc biệt chú ý và thận trọng với các người bệnh tim, người phải điều trị nghẽn nhĩ - thất và loạn nhịp. Người bệnh phải được thường xuyên kiểm tra tim mạch. Cần điều chỉnh từng bước liều clomipramin. Người bệnh sử dụng clomipramin có nguy cơ kéo dài khoảng QT và xoắn đinh, đặc biệt ở các người bệnh sử dụng mức liều cao hoặc có nồng độ cao hơn ngưỡng điều trị, hoặc dùng cùng các thuốc ức chế tái hấp serotonin chọn lọc (SSRI). Do vậy tránh sử dụng đồng thời với các thuốc có thể gây tích lũy clomipramin và các thuốc cùng gây kéo dài khoảng QT. Hạ kali máu là một yếu tố nguy cơ của ADR này, do vậy cần điều trị hạ kali máu trước khi bắt đầu điều trị với clomipramin.

Hội chứng serotonin (tăng thân nhiệt, kích động, co giật, sảng và hôn mê) có thể xảy ra khi clomipramin dùng cùng với các thuốc có tác dụng trên hệ serotoninergic như SSRI, SNaRI, các thuốc chống trầm cảm ba vòng, lithi. Do vậy, cần tránh sử dụng đồng thời với các thuốc có thể gây tích lũy clomipramin. Đối với fluoxatin, cần phải dùng cách 2 - 3 tuần để thải trừ hết thuốc.

Cần sử dụng thận trọng trên một số người bệnh:

Người bệnh cường giáp do có nguy cơ ngộ độc tim.

Người bệnh tăng nhãn áp, có tiền sử bị glôcôm góc hẹp, bí tiểu tiện do tuyến tiền liệt phì đại do tác dụng kháng phó giao cảm của thuốc làm các bệnh này nặng lên.

Người bệnh có u tuy thượng thận do dễ xuất hiện cơn tăng huyết áp. Người bị bệnh thận hoặc bị bệnh gan nặng (cần theo dõi và định lượng enzym của gan).

Người bệnh cao tuổi bị sa sút trí tuệ và người bệnh bị tổn thương não do dễ nhạy cảm với các tác dụng phụ kháng phó giao cảm của thuốc hơn là người bệnh trung niên. Cần phải giảm liều ở người cao tuổi (thường chỉ dùng 1/2 liều). Hơn nữa, người cao tuổi có khả năng xảy ra tác dụng không mong muốn, đặc biệt là kích động lú lẫn và hạ huyết áp tư thế.

Thời kỳ mang thai

Clomipramin đi qua nhau thai và vào thai. Người ta chưa rõ thuốc có tác dụng gây quái thai hay không.

Ở trẻ sơ sinh có mẹ uống clomipramin liều cao có thể có những biểu hiện của hội chứng cai thuốc hoặc các tác dụng không mong muốn như tăng kích thích, bồn chồn, run, co giật, chướng bụng, hạ hoặc tăng huyết áp, tăng hoặc giảm trương lực cơ, nhịp thở nhanh, nhiễm toan hô hấp, xanh tím, khó ăn, hạ thân nhiệt, ngủ lịm, toát mồ hôi. Chỉ dùng cho phụ nữ mang thai khi lợi ích vượt trội nguy cơ. Nếu bắt buộc phải dùng thì chỉ dùng trong một thời gian ngắn và phải giảm liều trong ba tháng cuối thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Ngay cả với liều điều trị, clomipramin vào sữa mẹ cũng có khả năng gây tác dụng trên trẻ. Cần ngừng cho con bú khi điều trị clomipramin hoặc ngừng điều trị clomipramin trong thời kỳ cho con bú tùy thuộc tầm quan trọng của thuốc với mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Phần lớn những tác dụng không mong muốn được biết đều là những biểu hiện do tác dụng kháng phó giao cảm của thuốc (khô miệng, táo bón, bí tiểu tiện). Phản ứng thường gặp nhất là an thần (20%) và rối loạn đi tiểu (khoảng 10%). Người bệnh cao tuổi nhạy cảm đặc biệt với tác dụng phụ do kháng phó giao cảm, các

phản ứng thần kinh, tâm trí và tim mạch.

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: An thần, mất định hướng, chóng mặt, nhức đầu (52%, trẻ em 28%), mệt mỏi, toát mồ hôi (29%, trẻ em 9%), ù tai (6%).

Tuần hoàn: Hạ huyết áp thể đứng (6%), đánh trống ngực (4%), nhịp tim nhanh (4%), rối loạn trên điện tâm đồ (sóng T dẹt hay đảo ngược, khoảng ST thay đổi).

Tiêu hóa: Buồn nôn (33%, trẻ em 9%), táo bón (47%, trẻ em 29%), khô miệng (84%, trẻ em 63%), khó tiêu (22%, trẻ em 13%), chán ăn (12%, trẻ em 22%), thèm ăn (11%), rối loạn vị giác (8%), tiêu chảy, đau bụng (11%).

Gan - mật: Tăng transaminase.

Thần kinh: Run (54%), hoa mắt chóng mặt (54%), rung giật cơ (13%, trẻ em 2%), dị cảm (9%), yếu cơ (1%), tăng trương lực cơ (4%).

Tâm thần: Buồn ngủ (54%), lú lẫn kèm theo mất định hướng và ảo giác (đặc biệt ở người cao tuổi và người bệnh Parkinson) (3%), lo âu (9%), kích động (3%), rối loạn giấc ngủ (25%), hung cảm, hung cảm nhẹ, chống đối (trẻ em 2%), giảm trí nhớ (9%), uể oải, rối loạn lời nói (3%), mất nhân cách (2%), mất ngủ (25%, trẻ em 11%), ác mộng (3%), triệu chứng trầm cảm nặng hơn, mất tập trung (5%).

Mắt: Rối loạn điều tiết, mờ mắt, giãn đồng tử (2%).

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng cân, chảy sữa, vú to ở nam giới.

Tiết niệu - sinh dục: Giảm ham muốn tình dục, liệt dương (20%), xuất tinh yêu (42%), rối loạn tiểu tiện (14%, trẻ em 4%).

Da: Phản ứng dị ứng (ban da, mày đay - 8%), ngứa (6%), nhạy cảm ánh sáng.

Hội chứng cai thuốc: Các triệu chứng sau thường gặp khi ngừng thuốc hoặc giảm liều đột ngột: Buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy, mất ngủ, đau đầu, căng thẳng và lo lắng.

Ít gặp, 1/100 > ADR >1/1 000

Tuần hoàn: Tăng huyết áp, loạn nhịp.

Tiêu hóa: Nôn.

Da: Ngoại ban, phù ở mặt và ở lưỡi.

Thần kinh: Run, co giật (có liên quan tới liều), mất điều hòa.

Tâm thần: Hoạt hóa các triệu chứng loạn thần.

Tiết niệu - sinh dục: Bí tiểu tiện.

Tai: Ù tai.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Toàn thân: Chán ăn, ngất, sốt, phù.

Tuần hoàn: Rối loạn dẫn truyền nhĩ - thất (QRS rộng, kéo dài khoảng QT, PR dài), xoắn đinh (đặc biệt trên người bệnh hạ kali máu).

Máu: Giảm bạch cầu hạt, tăng bạch cầu ura eosin, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, ban xuất huyết.

Nội tiết: Bài tiết không đủ hormon chống lợi niệu ADH.

Tiêu hóa: Ỉa chảy, liệt ruột non, viêm tuyến mang tai.

Da: Rụng tóc, phản ứng tại chỗ sau khi tiêm tĩnh mạch (viêm tĩnh mạch huyết khối, viêm mạch bạch huyết, phản ứng da dị ứng), phù (tại chỗ hoặc toàn thân).

Gan: Viêm gan có hoặc không có vàng da.

Thần kinh: Thay đổi điện não đồ, sốt cao, hội chứng an thần kinh ác tính.

Tâm thần: Ảo giác (ở người bệnh tâm thần phân liệt), mê sảng (ở người bệnh cao tuổi).

Miễn dịch: Viêm phế nang dị ứng (viêm phổi dị ứng) có hoặc không có bạch cầu ura eosin, phản ứng phản vệ/kiểu phản vệ bao gồm cả hạ huyết áp.

Mắt: Tăng nhãn áp.

Không rõ tần suất: Ý tưởng và hành vi tự sát. Các trường hợp này được báo cáo trong khi sử dụng thuốc hoặc sau khi ngừng thuốc một thời gian ngắn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể dự phòng và điều trị các tác dụng phụ bằng cách giảm liều hay dùng thêm thuốc khác để hỗ trợ hoặc điều chỉnh.

Trong trường hợp bị các tác dụng phụ nặng, nhất là về thần kinh hay tâm thần, hoặc có phản ứng dị ứng thể hiện ở da thì cần ngừng ngay clomipramin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Cần xác định liều theo từng người bệnh một cách cẩn thận vì giữa các người bệnh có sự khác biệt nhiều và liều dùng thay đổi tùy theo tình trạng bệnh. Cần cố gắng đạt tác dụng điều trị tốt nhất với liều thấp nhất. Điều này đặc biệt quan trọng ở người cao tuổi và ở trẻ nhỏ vì ở những người bệnh này, hệ thần kinh thực vật kém ổn định hơn so với người bệnh ở các lứa tuổi khác.

Với viên nén bao, viên tác dụng kéo dài nguyên vẹn: Không được nhai thuốc hoặc bẻ thuốc, phải nuốt chửng cả viên, sau bữa ăn.

Trong một số trường hợp, nhất là ở bệnh viện, liều cần thiết ban đầu có thể tới 100 mg/ngày, liều này có thể tăng dần lên tới 200 mg/ngày nếu cần.

Trong điều trị duy trì, liều hàng ngày thường là 50 - 100 mg (cao nhất là 150 mg ở người bệnh dưới 60 tuổi, khoẻ mạnh), uống làm một lần trước khi đi ngủ. Khi đã có tác dụng và khi tình trạng của người bệnh tiến bộ rõ rệt thì cần giảm liều sao cho vẫn giữ được kết quả với liều thấp nhất. Cần điều trị ít nhất là 3 - 6 tháng sau khi đã có tiến triển rõ rệt. Vì có nguy cơ tái phát nên cần ngừng thuốc dần dần và phải theo dõi người bệnh thật cẩn thận.

Liều dùng:

Rối loạn ám ảnh cưỡng bức:

Liều ban đầu nên dùng ở người lớn, trẻ em và vị thành niên là 25 mg/ngày. Cần phải tăng liều một cách từ từ trong 2 tuần lễ đầu lên tới khoảng 100 mg/ngày ở người lớn tùy theo khả năng dung nạp thuốc. Liều lượng ở trẻ em và vị thành niên cũng phải tăng dần dần trong 2 tuần đầu, tùy theo mức dung nạp; tối mức tối đa là 3 mg/kg hay 100 mg/ngày, (tùy theo mức liều nào thấp hơn). Liều mỗi ngày có thể uống 1 lần hoặc chia làm 2 hay 3 lần. Có thể chuyển ngay từ cách uống viên nén 25 mg, ngày 3 lần sang cách uống viên nén 75 mg, ngày 1 lần. Uống thuốc vào buổi tối rất thuận lợi và rất tốt. Giai đoạn thử liều ban đầu này có mục đích là giảm tối đa các tác dụng có hại của thuốc bằng cách làm khả năng dung nạp thuốc xuất hiện hoặc để cho người bệnh có thời gian để thích nghi nếu sự dung nạp không xảy ra. Trong nhiều tuần lễ tiếp theo, có thể tăng liều dần dần, đến tối đa là 250 mg/ngày ở người lớn và 3 mg/kg hoặc 200 mg/ngày ở trẻ em và vị thành niên (tùy theo mức liều nào thấp hơn). Với người lớn, không được vượt quá liều 250 mg/ngày; với trẻ em hoặc vị thành niên không được vượt quá 3 mg/kg/ngày vì sẽ tăng nguy cơ co giật. Do nửa đời thải trừ của clomipramin và của desmethylclomipramin dài nên phải mất ít nhất là 2 - 3 tuần (có thể lâu hơn) thì mới đạt đến giai đoạn ổn định nồng độ trong huyết tương. Do vậy, nếu tiếp tục tăng liều, nên chờ 2 - 3 tuần sau giai đoạn tăng liều đầu tiên. Vì rối loạn ám ảnh - cưỡng bức là bệnh lý mạn tính do vậy nên tiếp tục điều trị cho người bệnh có đáp ứng. Liều duy trì thường là từ 50 đến 100 mg/ngày. Nên tiếp tục trị liệu bằng clomipramin từ 6 đến 18 tháng sau khi đã hết các triệu chứng trầm cảm rồi hãy nghĩ đến ngừng thuốc. Tuy nhiên, trong giai đoạn duy trì, cần phải điều chỉnh liều sao cho người bệnh được duy trì ở liều thấp nhất có hiệu quả và người bệnh cần phải được đánh giá định kỳ nhằm xác định xem có cần tiếp tục điều trị hay không. Không được ngừng thuốc đột ngột vì sẽ gây ra hội chứng thiếu thuốc và trạng thái tâm trí của người bệnh có thể xấu đi. Bởi vậy, cần phải giảm dần liều thuốc trong khoảng thời gian 2 tuần rồi mới ngừng hẳn và cần phải theo dõi người bệnh thật

chặt chẽ khi đã thôi uống clomipramin.

Nếu trong vòng 1 tháng mà không thấy có tiến bộ nào thì cần phải khám chuyên khoa lại cho người bệnh.

Trong điều trị trầm cảm ở người lớn: Uống 10 mg/ngày, tăng dần lên 30-150 mg/ngày, nếu cần, chia làm nhiều lần trong ngày hoặc dùng một lần vào lúc đi ngủ. Liều tối đa 250 mg/ngày được sử dụng cho các trường hợp nặng.

Hỗ trợ điều trị chứng mất trương lực có kèm theo con ngủ rũ: Liều thường dùng 10 - 75 mg/ngày.

Hội chứng hoảng sợ có hoặc không kèm theo chứng sợ khoảng trống: Liều có tác dụng là từ 12,5 đến 150 mg/ngày (liều tối đa là 200 mg/ngày). Có thể phải dùng liều cao hơn đối với người bệnh mắc chứng ghê sợ khoảng trống. Nói chung, phần lớn người bệnh bị hoảng sợ có đáp ứng tốt với liều không quá 50 mg/ngày.

Người bệnh bị chứng lo âu: Trong giai đoạn đầu dùng thuốc, clomipramin có thể làm tăng triệu chứng của bệnh. Các triệu chứng lo âu sẽ hết trong vòng 1 - 2 tuần; tuy nhiên có thể phải dùng thêm thuốc thuộc nhóm benzodiazepin trong 2 tuần trị liệu đầu tiên ở những người bệnh này. Liều clomipramin ban đầu cũng cần phải thấp hơn và sau đó tăng dần cho đến khi có đáp ứng lâm sàng.

Dau mạn tính: Liều clomipramin thường dùng từ 100 đến 250 mg/ngày.

Tương tác thuốc

Các thuốc tác dụng trên hệ serotoninergic: Hội chứng serotonin có thể xảy ra khi clomipramin được phối hợp với các chất ức chế tái thu nhận chọn lọc serotonin (SSRI), thuốc ức chế tái thu nhận chọn lọc serotonin và noradrenalin (SNaRI), các thuốc chống trầm cảm ba vòng và lithi.

Các thuốc ức chế TKTW: Clomipramin làm tăng tác dụng của rượu và các thuốc ức chế TKTW như các barbiturat, benzodiazepin, các thuốc gây mê toàn thân.

Các thuốc an thần kinh: Sử dụng đồng thời có thể làm tăng nồng độ của các thuốc chống trầm cảm, hạ ngưỡng co giật, và động kinh. Phối hợp với thioridazin có thể gây loạn nhịp tim nặng.

Các thuốc chống đông: Các thuốc chống trầm cảm ba vòng làm tăng tác dụng chống đông của coumarin do làm giảm chuyển hóa ở gan. Cần giám sát prothrombin huyết tương.

Các thuốc kháng cholinergic: Các thuốc chống trầm cảm ba vòng làm tăng tác dụng của các thuốc này (như các phenothiazin, kháng histamin, atropin, biperiden) trên mắt, TKTW, ruột và bàng quang. Các thuốc chẹn tế bào thần kinh hệ adrenalin: Clomipramin có thể làm giảm hoặc đổi kháng tác dụng hạ huyết áp của guanethidin, betanidin, reserpine, clonidin và alpha-methyldopa. Người bệnh cần sử dụng các nhóm thuốc khác để điều trị tăng huyết áp (ví dụ các thuốc chẹn beta, giãn mạch).

Các thuốc giống giao cảm: Thuốc có thể làm tăng tác dụng trên tim mạch của adrenalin, phenylephrin và phenylpropanolamin.

Các thuốc chống trầm cảm ba vòng không nên sử dụng cùng với các thuốc chống loạn nhịp kiềm quinidin.

Các thuốc gây cảm ứng enzym gan: Các thuốc hoạt hóa hệ CYP ở gan (các barbiturat, carbamazepin, phenytoin, nicotin và các thuốc tránh thai dùng đường uống) làm giảm nồng độ huyết tương và do vậy làm giảm hiệu quả của clomipramin. Cần điều chỉnh liều dùng.

Các thuốc lợi tiểu: Các thuốc lợi tiểu có thể làm giảm kali máu, làm tăng nguy cơ kéo dài QT và xoắn đinh.

Sử dụng cùng các thuốc ức chế cytochrome P₄₅₀ typ 2D6 làm tăng nồng độ clomipramin huyết tương và các thuốc kéo dài khoảng QT sẽ làm gia tăng nguy cơ xoắn đinh.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén/nang clomipramin hydrochlorid trong lô kín, ở nhiệt độ dưới 30 °C tránh nơi ẩm thấp.

Quá liều và xử trí

Cấp tính: Các dấu hiệu và triệu chứng quá liều clomipramin cũng giống như của các thuốc chống trầm cảm ba vòng khác và có nhiều mức độ nặng nhẹ khác nhau, tùy thuộc vào nhiều yếu tố (lượng thuốc đã uống, tuổi tác, thời gian tĩnh từ lúc uống thuốc). Các triệu chứng thường xuất hiện trong vòng 4 giờ đầu tiên và nặng nhất sau khoảng 24 giờ. Do thuốc hấp thu chậm, thời gian bán thải dài, có chu kỳ gan ruột, người bệnh vẫn có nguy cơ cho đến tận 4 - 6 ngày. Các triệu chứng đầu tiên (thường không đe dọa tính mạng và chủ yếu là do tác dụng kháng phó giao cảm của thuốc) xuất hiện sau khi uống quá liều từ 30 phút đến 2 giờ thường là suy hô hấp, khô miệng, nôn. Tiếp theo là các triệu chứng thần kinh cơ: giãy giật, run, múa vờn, rối loạn điều phối, uốn cong người (như bị uốn ván), giãn đồng tử, giảm phản xạ sau đó tăng phản xạ, thân nhiệt hạ, co giật; và các rối loạn tim - mạch (rối loạn dẫn truyền và tái cung, loạn nhịp, hạ huyết áp).

Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Các biện pháp được áp dụng trong trường hợp quá liều cấp là:

Phải đưa ngay người bệnh vào bệnh viện và theo dõi chặt trong ít nhất 72 giờ.

Nhanh chóng làm bất hoạt và đào thải thuốc bằng cách gây nôn rồi cho uống than hoạt nếu người bệnh tỉnh. Không gây nôn ở người bệnh hôn mê.

Tiến hành các biện pháp điều trị triệu chứng và hỗ trợ:

Theo dõi chặt huyết áp, hô hấp, điện tim liên tục, pH máu, cân bằng nước - điện giải.

Trợ tim - mạch và hỗ trợ hô hấp là điều quan trọng nhất. Cần điều chỉnh cân bằng nước - điện giải và toan - kiềm máu, hô hấp hỗ trợ, giúp đưa thân nhiệt về bình thường (tăng hoặc hạ thân nhiệt); chống co giật (nên dùng diazepam); điều trị hạ huyết áp (để người bệnh nằm đầu dốc - chân cao, truyền dung dịch natri bicarbonat chống giảm thể tích toàn hoàn); điều trị loạn nhịp tim bằng phenytoin, lidocain, propranolol v.v...

Người bệnh chủ ý uống quá liều cần phải được theo dõi một cách đặc biệt chặt chẽ, nhất là sau khi đã qua giai đoạn nguy kịch để tránh tự sát lại. Nên có trại liệu tâm thần trước và sau khi ra viện.

Thông tin qui chế

Clomipramin 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

Clomidep.

CLONAZEPAM

Tên chung quốc tế: Clonazepam.

Mã ATC: N03AE01.

Loại thuốc: Thuốc chống co giật.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên có rãnh, đế bê, chứa 0,5 mg hoặc 1 mg hoặc 2 mg clonazepam. Ông tiêm chứa 1 mg trong 1 ml và một ống chứa 1 ml nước cất vô khuẩn để pha loãng thuốc ngay trước khi tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Clonazepam là một benzodiazepin có cấu trúc hóa học tương tự diazepam, có tác dụng chống co giật mạnh. Trên động vật thực nghiệm, clonazepam phòng ngừa cơn co giật do tiêm pentylentetrazol hoặc do kích thích bằng điện, ánh sáng (mức độ kém hơn). Ở người, clonazepam có thể làm mất các sóng nhọn trong động kinh thoáng ý thức (động kinh cơn nhỏ) và có thể làm giảm tần số, biên độ, thời gian và lan rộng của phóng điện trong động kinh cơn nhỏ. Ngoài tác dụng chống co giật, clonazepam còn có tác dụng an thần, gây ngủ, giải lo âu, giãn cơ, làm mất trí nhớ. Cơ chế chính xác của tác dụng chống co giật và chống hoảng sợ của thuốc còn chưa rõ, tuy nhiên tác dụng này ít nhất cũng liên quan đến khả năng là thuốc làm tăng hoạt tính của acid gamma aminobutyric (GABA), là chất dẫn truyền úc chế chủ yếu của hệ TKTW.

Thuốc dùng để điều trị các loại động kinh nhưng ích lợi bị hạn chế do phát triển nhòn thuốc và gây buồn ngủ, do đó các thuốc chống động kinh khác được ưu dùng hơn.

Dược động học

Hấp thu: Dùng đường uống, clonazepam được hấp thu nhanh và tốt. Sinh khả dụng khoảng 90%. Nồng độ đỉnh huyết tương đạt được sau khi uống từ 1 - 4 giờ. Tuy chưa xác định được rõ ràng nồng độ clonazepam trong huyết tương cần thiết để có tác dụng chống co giật, một số nghiên cứu cho rằng nồng độ tối ưu có thể là 20 - 80 nanogam/ml. Nồng độ này có thể duy trì được ở người lớn khi uống 6 mg/ngày chia làm 3 lần và ở trẻ em 6 - 13 tuổi uống 1,5 - 4 mg/ngày chia làm 3 lần. Tác dụng chống co giật thường bắt đầu trong vòng 20 - 60 phút và thời gian tác dụng thường kéo dài 6 - 8 giờ ở trẻ nhỏ và trẻ em, còn ở người lớn có thể tới 12 giờ.

Phân bố: Có ít thông tin về phân bố của clonazepam. Thuốc gắn vào protein huyết tương khoảng 85%. Thuốc qua hàng rào máu - não, qua nhau thai và vào sữa.

Chuyển hóa: Thuốc được chuyển hóa chính ở gan, tạo thành 7-aminoclonazepam, 7-acetaminoclonazepam và các dẫn chất 3-hydroxy của các chất chuyển hóa và của clonazepam. Chất chuyển hóa chính của thuốc là 7- aminoclonazepam không có hoạt tính.

Đào thải: Nửa đời đào thải từ 18,7 giờ đến 39 giờ. Bài tiết chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng chuyển hóa, một lượng nhỏ của thuốc (không quá 2%) được đào thải dưới dạng không đổi.

Chỉ định

Dùng đơn trị liệu tạm thời hoặc phối hợp với một thuốc động kinh khác trong điều trị động kinh.

Bệnh động kinh: Mọi hình thái động kinh và co giật, đặc biệt với động kinh cơn nhỏ điển hình hoặc không điển hình, trạng thái động kinh, hội chứng Lennox-Gastaut. Hiệu quả của thuốc bị hạn chế khi dùng lâu và thuốc gây buồn ngủ.

Chứng hoảng sợ: Clonazepam cũng dùng điều trị các chứng hoảng sợ có hoặc không kèm theo chứng ghê sợ khoảng trống.

Chống chỉ định

Người bệnh có tiền sử mẫn cảm với các chất benzodiazepin.

Suy hô hấp nặng.

Hội chứng ngừng thở khi ngủ.

Suy gan nặng, cấp hoặc慢. Bệnh glôcôm góc đóng cấp.

Bệnh nhược cơ.

Thận trọng

Đối với glôcôm góc mở đang được điều trị.

Đối với người bệnh có rối loạn chức năng thận (để tránh tích tụ các chất chuyển hóa của clonazepam) hoặc có bệnh hô hấp (vì thuốc gây tăng tiết nước bọt và có khả năng úc chế hô hấp).

Thận trọng khi ngừng thuốc ở người bệnh động kinh: Ngừng clonazepam đột ngột ở người bệnh đã dùng thuốc dài hạn và với

liều cao có thể gây trạng thái động kinh (hội chứng cai thuốc), do đó việc ngừng clonazepam phải được tiến hành từng bước và đồng thời có thể chỉ định một thuốc chống co giật khác thay thế.

Tránh uống rượu hoặc các thuốc chứa rượu và thận trọng với người nghiên một thuốc khác vì có khả năng gây nghiện (nhiễm độc mạn tính).

Do clonazepam có khả năng làm suy giảm khả năng phán đoán tự duy hoặc vận động, nên người bệnh dùng thuốc cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

Khi dùng thuốc cho những người bệnh mắc động kinh phức hợp thì clonazepam có thể làm gia tăng tỷ lệ xuất hiện hoặc thúc đẩy xuất hiện nhanh các cơn động kinh co giật toàn bộ. Trong trường hợp này, cần sử dụng thêm các thuốc chống co giật khác hoặc tăng liều lượng thuốc. Sử dụng đồng thời cả 2 thuốc acid valproic và clonazepam có thể làm xuất hiện động kinh liên tục cơn vắng.

Thời kỳ mang thai

Trong một số báo cáo cho thấy có sự liên quan giữa người mang thai bị động kinh dùng thuốc chống co giật với gia tăng tỷ lệ khuyết tật ở trẻ sinh ra (thường gặp là sứt môi và dị dạng tim mạch) gấp 2 - 3 lần so với các bà mẹ bình thường, nhưng mối liên quan nhân quả chưa được xác định. Nhưng nếu ngừng thuốc đột ngột thì có thể làm cho bệnh động kinh ở người mẹ nặng lên và như vậy sẽ ảnh hưởng xấu tới thai nhi. Trong trường hợp cá biệt, khi mức độ nặng và tần xuất cơn động kinh không gây vấn đề khi ngừng thuốc thì có thể cân nhắc ngừng thuốc trước hoặc trong khi mang thai. Tuy nhiên, không thể chắc chắn là nguy cơ những cơn nhỏ có gây hại cho thai nhi hay không, thay thuốc cần cân nhắc. Nhà sản xuất cho rằng đại đa số phụ nữ dùng liệu pháp chống co giật vẫn dễ con bình thường. Chưa xác định được tính an toàn khi dùng clonazepam cho người mang thai. Ở chuột có tác dụng không rõ ràng. Tuy vậy, tránh dùng clonazepam trong 3 tháng đầu thai kỳ. Tránh kê đơn liều cao clonazepam trong 3 tháng cuối thai kỳ vì có thể gây tác dụng phụ cho thai nhi như giảm trương lực cơ, suy hô hấp; sau khi sinh vài tuần, trẻ sơ sinh có thể mắc hội chứng cai thuốc.

Clonazepam chỉ nên dùng ở phụ nữ mang thai hoặc sẽ mang thai khi thuốc được coi là thuốc thiết yếu. Trong khi mang thai, nếu điều trị động kinh có kết quả bằng clonazepam thì không được ngừng thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Những người mẹ đang dùng clonazepam không được cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Những tác dụng không mong muốn quan sát thấy đều do tác dụng an thần và giãn cơ của clonazepam gây nên. Những phản ứng thường xuất hiện là: Buồn ngủ, rối loạn điều phối, rối loạn tác phong, biến đổi nhân cách. Đôi khi có tăng tiết nước bọt và tăng tiết dịch phế quản. Hiếm gặp trường hợp thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và suy hô hấp.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh trung ương: Buồn ngủ (xấp xỉ 50%).

Cơ xương: Rối loạn điều phối (30%).

Tâm thần: Rối loạn hành vi (25%), lú lẫn, giảm khả năng trí tuệ, quên những việc về trước.

Tiêu hóa: Táo bón, đau bụng.

Sinh dục nữ: Thống kinh.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Tăng cân, phù nề.

Thần kinh: Đau nửa đầu, dị cảm, run.

Tâm thần: Mất ngủ, lo lắng, bị kích thích và ác mộng.

Tiêu hóa: Khó chịu vùng bụng, viêm dạ dày - ruột, rối loạn tiêu hóa,

tăng tiết nước bọt.

Hô hấp: Tăng tiết phế quản.

Tim mạch: Đau ngực, hồi hộp.

Cơ xương: Đau lưng, đau khớp.

Sinh dục nữ: Rối loạn kinh nguyệt, đau vú.

Sinh dục nam: Giảm phóng tinh, giảm khả năng tình dục.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu. Hô hấp: Suy hô hấp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Những phản ứng không mong muốn do thuốc thường xảy ra nhất thời và thoái biến trong khi điều trị. Những phản ứng đó thường xảy ra sớm trong quá trình điều trị và trong một chừng mực nhất định có thể tránh được bằng cách tăng liều lượng dần dần. Clonazepam có thể gây tăng tiết nước bọt và dịch phế quản, đặc biệt ở nhú nhí và trẻ em, do đó cần giám sát đảm bảo thông khí tốt. Dùng clonazepam dài ngày dẫn đến phụ thuộc thuốc. Triệu chứng cai thuốc (co giật, loạn thần, ảo giác, rối loạn hành vi, run, co cứng cơ và bụng) xảy ra sau khi đột ngột ngừng sử dụng clonazepam. Triệu chứng cai thuốc nặng thường chỉ thấy ở những người bệnh dùng thuốc quá liều với thời gian kéo dài. Ở người bệnh dùng clonazepam với liều điều trị liên tục trong nhiều tháng nếu ngừng thuốc đột ngột, triệu chứng cai thuốc thường xảy ra nhẹ hơn (bồn chồn, mất ngủ). Do đó sau khi dùng thuốc điều trị dài ngày, phải ngừng thuốc từ từ.

Sự giảm hiệu quả của thuốc đối với tác dụng chống co giật của clonazepam xuất hiện ở khoảng 1/3 người bệnh trong vòng 3 - 6 tháng kể từ khi bắt đầu dùng thuốc. Do có sự giảm hiệu quả của clonazepam nên cần thay bằng acid valproic trong điều trị động kinh rung giật cơ và bằng ethosuximide trong điều trị động kinh cơn nhỏ.

Liều lượng và cách dùng

Bệnh động kinh:

Bắt đầu dùng liều nhỏ rồi tăng dần cho tới liều tối ưu tuỳ theo đáp ứng của người bệnh. Tổng liều trong ngày được chia làm 3 lần. Khi đạt được liều duy trì, liều cả ngày cho uống 1 lần vào lúc đi ngủ. Người lớn: Liều khởi đầu là 1 mg (0,5 mg ở người cao tuổi), tối đa không quá 1,5 mg, uống vào buổi tối trong 4 đêm. Liều có thể được tăng thêm 0,5 - 1 mg, cách ba ngày tăng một lần cho đến khi kiểm soát được cơn động kinh với tác dụng không mong muốn tối thiểu. Liều duy trì thông thường là 4 - 8 mg/ngày. Tổng liều không được vượt quá 20 mg/ngày.

Trẻ em:

Trẻ từ 5 tuổi trở xuống: Khởi đầu 250 microgam, uống vào buổi tối, trong 4 tối, tăng dần trong 2 - 4 tuần (có thể thực hiện: liều tăng thêm 0,25 - 0,50 mg, cách 3 ngày tăng một lần) đến liều duy trì 0,5 - 1 mg (với trẻ từ 1 tuổi trở xuống) và 1 - 3 mg (với trẻ từ 1 - 5 tuổi). Có thể chia làm 3 lần nếu cần thiết.

Trẻ trên 5 tuổi - 12 tuổi: Khởi đầu 500 microgam, uống vào buổi tối, trong 4 tối, tăng dần trong 2 - 4 tuần (có thể thực hiện: liều tăng thêm 0,25 - 0,50 mg, cách 3 ngày tăng một lần) đến liều duy trì 3 - 6 mg. Có thể chia làm 3 lần nếu cần thiết.

Trẻ trên 12 tuổi - 18 tuổi: Khởi đầu 1 mg, uống vào buổi tối, trong 4 tối, tăng dần trong 2 - 4 tuần (có thể thực hiện: liều tăng thêm 0,25 - 0,50 mg, cách 3 ngày tăng một lần) đến liều duy trì 4 - 8 mg (với trẻ 5 - 12 tuổi). Có thể chia làm 3 - 4 lần nếu cần thiết.

Trạng thái động kinh:

Những người lớn, liều thường dùng là 1 mg, tiêm tĩnh mạch chậm trong vòng ít nhất 2 phút hoặc tiêm truyền tĩnh mạch, lặp lại nếu cần.

Trẻ em:

Tiêm tĩnh mạch chậm trong vòng ít nhất 2 phút, pha loãng thuốc cùng với nước cất pha tiêm để có nồng độ 500 microgam/ml. Liều ở trẻ sơ sinh là 100 microgam/kg, lặp lại sau 24 giờ nếu cần; trẻ 1 tháng - 12 tuổi, liều 50 microgam/kg (tối đa 1 mg), lặp lại nếu cần. Trẻ 12 - 18 tuổi, liều 1 mg, lặp lại nếu cần.

Truyền tĩnh mạch: Pha loãng thuốc cùng với dung dịch glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để có nồng độ 12 microgam/ml, cách dùng và liều dùng như sau:

Trẻ 1 tháng - 12 tuổi: Bắt đầu tiêm tĩnh mạch chậm với liều 50 microgam/kg (tối đa 1 mg), tiếp theo truyền tĩnh mạch 10 microgam/kg/giờ, điều chỉnh theo đáp ứng, liều tối đa 60 microgam/kg/giờ.

Trẻ 12 tuổi - 18 tuổi: Bắt đầu tiêm tĩnh mạch chậm với liều 1 mg, tiếp theo truyền tĩnh mạch 10 microgam/kg/giờ, điều chỉnh theo đáp ứng, liều tối đa 60 microgam/kg/giờ.

Chứng hoảng sợ:

Người lớn: Liều khởi đầu là 0,25 mg mỗi lần, dùng hai lần trong ngày. Có thể tăng lên sau 3 ngày tới tổng liều 1 mg/ngày. Một số bệnh nhân có thể tăng tối đa 4 mg/ngày. Để giảm buồn ngủ, uống 1 lần vào ban đêm.

Trẻ em: Chưa có kinh nghiệm sử dụng lâm sàng clonazepam trong điều trị chứng hoảng sợ với người bệnh dưới 18 tuổi.

Ngừng điều trị phải giảm thuốc từ từ, cách 3 ngày giảm 0,125 mg cho tới khi dừng hẳn. Tránh uống rượu và các thuốc chứa rượu trong khi dùng thuốc.

Tương tác thuốc

Sử dụng clonazepam đồng thời với những thuốc gây cảm ứng cytochrom gan P₄₅₀ như phenytoin và phenobarbital có thể làm tăng chuyển hóa của clonazepam và làm giảm nồng độ thuốc trong huyết tương. Tác dụng ức chế thần kinh trung ương của clonazepam cũng như của các thuốc benzodiazepin khác tăng lên khi sử dụng rượu, thuốc gây mê, thuốc ngủ, thuốc giải lo, thuốc chống loạn thần, thuốc ức chế monoamin oxydase (MAO) và các thuốc chống co giật khác. Tuy chưa có nghiên cứu lâm sàng, nhưng dựa trên mối liên quan của cytochrom P₄₅₀ 3A với chuyển hóa clonazepam, các chất ức chế hệ thống enzym này, đặc biệt các thuốc chống nấm loại uống, phải được dùng thận trọng cho người bệnh đang dùng clonazepam. Clonazepam không làm thay đổi được động học của các thuốc phenytoin, carbamazepin, hoặc phenobarbital.

Tương kỵ

Dạng thuốc tiêm tương kỵ với bicarbonat. Thuốc bị hấp thu bởi bộ dây truyền có chứa PVC (nếu bộ dây truyền có chứa PVC thì việc truyền tĩnh mạch cần hoàn thành trong vòng 2 giờ).

Quá liều và xử trí

Triệu chứng khi dùng clonazepam quá liều cũng giống như triệu chứng do các thuốc ức chế thần kinh trung ương gây nên, bao gồm: ngủ gà, lú lẫn, hôn mê, giảm phản xạ.

Xử trí khi dùng thuốc quá liều: Theo dõi hô hấp, mạch và huyết áp; rửa dạ dày ngay nếu dùng thuốc qua đường uống; truyền dịch tĩnh mạch và bão đảo thông khí tốt. Trường hợp hạ huyết áp có thể dùng thuốc noradrenalin.

Flumazenil là một thuốc đối kháng đặc hiệu với thụ thể của benzodiazepin, dùng để thanh giải tác dụng an thần của các thuốc benzodiazepin và có thể sử dụng trong trường hợp dùng benzodiazepin quá liều. Cần cảnh giác khi dùng flumazenil vì có nguy cơ gây cơn động kinh, đặc biệt ở những người bệnh đã dùng dài ngày các thuốc benzodiazepin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ từ 15 - 30 °C.

Thông tin qui chế

Thuốc hướng tâm thần.

Tên thương mại

Alzocalm; Antaspan; Opezepam.

CLONIDIN

Tên chung quốc tế: Clonidine.

Mã ATC: C02AC01, N02CX02, S01EA04.

Loại thuốc: Thuốc chủ vận chọn lọc alpha₂-adrenergic. Thuốc chống tăng huyết áp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Các chế phẩm dùng dạng clonidin hydrochlorid.

Thuốc tiêm: 100 microgam/ml (10 ml), không có chất bảo quản
Hệ điều trị qua da: 0,1 mg/24 giờ (2,5 mg/3,5 cm²); 0,2 mg/24 giờ (5 mg/7 cm²); 0,3 mg/24 giờ (7,5 mg/10,5 cm²).

Viên nén: 0,1 mg; 0,2 mg; 0,3 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Clonidin là thuốc chủ vận chọn lọc alpha₂-adrenergic trên thần kinh trung ương, ức chế trung tâm vận mạch giao cảm ở hành não làm giảm hoạt động của hệ giao cảm ngoại vi đưa đến giảm sức cản mạch máu ngoại vi và mạch thận gây nên hạ huyết áp tâm thu, tâm trương và chậm nhịp tim.

Mặt khác, những thụ thể noradrenergic gắn với imidazolin có ở não và ở những mô ngoại biên cũng có thể làm trung gian cho tác dụng hạ huyết áp của clonidin.

Clonidin làm giảm tiết ở những sợi tiền hạch giao cảm của thần kinh tạng cũng như ở những sợi hậu hạch giao cảm của những dây thần kinh tim.

Ngoài ra, tác dụng chống tăng huyết áp của clonidin còn có thể thông qua sự hoạt hóa những thụ thể alpha₂ trước si-náp, làm giảm tiết noradrenalin từ những đầu tận dây thần kinh giao cảm ngoại biên. Clonidin làm giảm bài tiết qua nước tiểu và nồng độ noradrenalin trong huyết tương. Ngoài ra thuốc còn làm giảm nồng độ renin và aldosteron ở một số người bệnh tăng huyết áp.

Tác dụng dược lý chủ yếu của clonidin bao gồm những thay đổi về huyết áp và nhịp tim. Tuy nhiên, thuốc còn có những tác dụng quan trọng khác như giảm đau, giảm các triệu chứng khi cai các chất dạng thuốc phiện, hạ nhãn áp v.v... Khoảng 2 giờ sau khi dùng thuốc đã thấy tác dụng chống tăng huyết áp tối đa, và thời gian tác dụng kéo dài phụ thuộc vào liều. Khoảng 10 giờ sau một liều duy nhất 75 microgam, tác dụng chống tăng huyết áp tối đa vẫn còn 70 - 75%. Khoảng 24 đến 48 giờ sau đó, thường huyết áp không bị ảnh hưởng. Có thể phối hợp clonidin với phần lớn những thuốc chống tăng huyết áp và với thuốc lợi tiểu.

Tiêm ngoài màng cứng clonidin có thể làm giảm đau tại các thụ thể adrenergic alpha₂ trước si-náp và sau si-náp ở cột sống do ngắn cản truyền tín hiệu đau; chỉ xảy ra giảm đau ở những vùng cơ thể được phân bố thần kinh bởi những đoạn tủy sống có đủ nồng độ gây giảm đau của clonidin. Do clonidin tác dụng qua thụ thể alpha₂ ở não (ở nhân lục, locus ceruleus) nên làm giảm những triệu chứng cai thuốc xảy ra ở những người bệnh ngừng sử dụng những chất dạng thuốc phiện.

Clonidin sau khi uống được hấp thu tốt và sinh khả dụng là 75% đến 95%. Có sự tương quan chặt chẽ giữa nồng độ clonidin trong huyết tương và tác dụng chống tăng huyết áp của thuốc. Sau khi uống nồng độ đỉnh trong huyết tương và tác dụng hạ huyết áp tối đa từ 1 đến 3 giờ. Trong máu thuốc được gắn vào protein với tỷ lệ 20 - 40%.

Clonidin tan trong lipid nên được phân phối vào hầu hết các tổ chức trong cơ thể và có thể tích phân bố 2,1 kg nên việc loại bỏ clonidin ra khỏi cơ thể bằng thải tách máu sẽ không hiệu quả. Trong cơ thể thuốc được tập trung nồng độ cao nhất ở thận, gan, dạ dày - ruột. Mặc dù được phân bố vào dịch não tủy nhưng nồng độ trong não đạt được rất thấp.

Clonidin được chuyển hóa chủ yếu ở gan tạo ra 4 chất chuyển hóa không còn hoạt tính và được thải trừ chủ yếu qua thận dưới dạng đã chuyển hóa hoặc chưa chuyển hóa. Thuốc có chu kỳ gan ruột. Ở người có chức năng thận bình thường nửa đời thải trừ của thuốc dao động từ 6 đến 24 giờ. Đối với người có chức năng thận giảm, nửa đời thải trừ của thuốc có thể kéo dài từ 18 - 41 giờ. Do đó cần phải điều chỉnh liều lượng đối với người bệnh suy thận nặng.

Thuốc được hấp thu qua da, da vùng trước ngực và cánh tay hấp thu thuốc nhanh hơn các vùng khác. Sau khi dán thuốc trên da 2 - 3 ngày có thể đạt được nồng độ điều trị trong máu. Do vậy, có thể dùng dạng dán chứa clonidin thay thế cho dạng uống. Khi dùng dạng dán trên da tốc độ giải phóng thuốc gần như không đổi trong một tuần; sau khi bóc bỏ miếng dán, nồng độ thuốc trong huyết tương vẫn ổn định trong khoảng 8 giờ, sau đó giảm dần trong vài ngày; sự giảm này làm cho huyết áp dần dần trở lại như trước điều trị.

Chỉ định

Điều trị tăng huyết áp nhẹ và vừa, dùng một mình hoặc phối hợp với những thuốc chống tăng huyết áp khác. Không nên dùng clonidin làm thuốc hàng đầu để điều trị tăng huyết áp.

Là thuốc lựa chọn hàng thứ hai để làm giảm những triệu chứng cường giao cảm nặng khi cai nghiện các chất dạng thuốc phiện hoặc nicotin hoặc rượu.

Điều trị đau: Tiêm ngoài màng cứng cùng với những ché phẩm dạng thuốc phiện, để điều trị đau nặng ở người bị ung thư khi các biện pháp làm giảm đau khác kém hiệu quả (có hiệu lực nhất ở người bệnh có đau do bệnh thần kinh).

Dùng để chẩn đoán tăng huyết áp do bệnh u tế bào ura crôm. Nếu sau khi uống 0,3 mg clonidin mà nồng độ noradrenalin trong huyết tương không giảm, thì có thể chẩn đoán là có u tế bào ura crôm. Trường hợp nồng độ noradrenalin trong huyết tương giảm, thì có thể chẩn đoán là cường thần kinh giao cảm.

Những chỉ định khác của clonidin gồm: Dự phòng bệnh đau nửa đầu, tăng nhãn áp, ỉa chảy do đại tháo đường, tiền mê, rối loạn vận mạch kỳ mãn kinh, hội chứng Tourette (rối loạn chuyển hóa dopamin, noradrenalin, serotonin).

Chống chỉ định

Quá mẫn với clonidin hydrochlorid hoặc một thành phần nào của chế phẩm thuốc.

Hội chứng suy nút xoang (sick sinus syndrome).

Thận trọng

Dùng thận trọng đối với người có bệnh mạch não, suy động mạch vành, suy thận và bệnh Raynaud.

Không ngừng thuốc đột ngột, vì huyết áp có thể tăng nhanh trở lại và những triệu chứng do tăng quá mức hệ giao cảm (tăng tần số tim, run, kích động, bồn chồn, mất ngủ, ra mồ hôi, đánh trống ngực). Có nguy cơ tăng huyết áp hồi ứng nghiêm trọng.

Nếu phải ngừng thuốc, cần giảm dần liều trong một tuần hoặc lâu hơn (2 - 4 ngày đối với thuốc tiêm ngoài màng cứng).

Không dùng clonidin để làm giảm đau trong sản khoa, sau khi đẻ hoặc xung quanh thời gian phẫu thuật, hoặc ở những người không ổn định vững chắc về huyết động do không thể chịu đựng huyết áp thấp và nhịp tim chậm.

Nên dùng thuốc tiêm clonidin qua một dụng cụ tiêm truyền liên tục ngoài màng cứng.

Do thuốc gây ức chế thần kinh trung ương nên không dùng thuốc khi lái tàu xe, vận hành máy móc, làm trên giàn giáo xây dựng hoặc những công việc cần phải tập trung cao.

Thời kỳ mang thai

Clonidin qua được nhau thai và chưa thấy nguy cơ về dị dạng thai do dùng clonidin trong thời kỳ thai nghén. Tuy nhiên cho đến nay chưa có nghiên cứu đánh giá đầy đủ sự ảnh hưởng của thuốc đến phụ nữ mang thai nên chỉ sử dụng thuốc khi thật sự cần thiết. Phải dùng cẩn thận thuốc này, vì có khả năng gây tăng huyết áp hồi ứng nghiêm trọng khi ngừng thuốc đột ngột. Đối với tất cả những thuốc chống tăng huyết áp sử dụng trong thời kỳ mang thai, điều quan trọng là phải xem xét và bảo vệ lưu lượng máu đầy đủ đến nhau thai.

Thời kỳ cho con bú

Clonidin được bài tiết qua sữa. Đã thấy có hạ huyết áp ở trẻ nhỏ bú sữa mẹ khi người mẹ dùng clonidin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tùy theo đường dùng clonidin mà tỷ lệ các ADR xảy ra khác nhau. Tỷ lệ các ADR tác gấp với tỷ lệ cao nhất khi dùng clonidin đường uống.

ADR chủ yếu của clonidin là khô miệng và buồn ngủ (khoảng 40%). Có thể xảy ra loạn chức năng sinh dục. Đã nhận xét thấy nhịp tim chậm rõ rệt ở một số trường hợp. Những ADR này phụ thuộc vào liều.

Dùng miếng dán chứa clonidin ngấm qua da gây các ADR giống như khi dùng đường uống nhưng tỷ lệ ít hơn và ít trầm trọng hơn. Ngoài ra, dạng này còn có thể gây viêm da tiếp xúc.

Những phản ứng cai thuốc đã xảy ra khi ngừng thuốc đột ngột sau liệu pháp dài hạn với clonidin ở một số người bệnh tăng huyết áp. Cũng có nguy cơ xảy ra tăng huyết áp hồi ứng nghiêm trọng khi ngừng thuốc đột ngột.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Ngủ gà, mệt nhọc.

Tiêu hóa: Buồn nôn, miệng khô.

Tuân hoàn: Hạ huyết áp tư thế đứng.

Sinh dục: Giảm hoạt động tình dục

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1 000

Thân kinh trung ương: Úc ché.

Tiêu hóa: Ỉa chảy, táo bón, thay đổi xét nghiệm enzym đánh giá chức năng gan mức độ nhẹ hoặc trung bình.

Da: Ngoại ban.

Tăng cân có thể do giữ muối nước, thường xuất hiện sớm đặc biệt ở người kèm theo suy tim.

Hay đi tiểu đêm

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Liệt dương.

Tuân hoàn: Đánh trống ngực, cơn nhịp nhanh hoặc nhịp chậm.

Thân kinh trung ương: Ảo giác.

Dạ dày - ruột: Tắc ruột do liệt.

Mắt: Rối loạn điều tiết.

Cơ xương: Đau cơ, đau khớp, chuột rút.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Những thông số cần theo dõi cẩn thận: Huyết áp đo ở tư thế đứng và ngồi/nằm ngửa, tần số và độ sâu hô hấp, sự giảm đau, trạng thái tâm thần, nhịp tim chậm (có thể điều trị bằng atropin).

Khi xảy ra những tác dụng không mong muốn, có thể giảm liều lượng thuốc. Phải đặt miếng dán chứa clonidin mỗi tuần một lần vào lúc đi ngủ, trên một vùng sạch sẽ, không có lông ở phần trên

và mặt ngoài của cánh tay hoặc ngực; thay đổi luân phiên những chỗ dán mỗi tuần một lần. Có thể làm giảm vết đỏ da dưới chỗ dán bằng cách bơm một khí dung corticosteroid cục bộ ở vùng đó trước khi đặt miếng dán.

Khi ngừng thuốc, phải giảm dần liều trong 2 - 4 ngày, để tránh tăng huyết áp hồi ứng; trong khi tiêm ngoài màng cứng, theo dõi cẩn thận trạng thái tim mạch và hô hấp.

Người bệnh không ngừng dùng thuốc nếu chưa có chỉ dẫn của thầy thuốc; kiểm tra hàng ngày để biết chắc là miếng dán hãy còn tại chỗ; thuốc có thể gây ngủ gà, suy giảm sự phối hợp và óc suy xét; phải hết sức thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

Liều lượng và cách dùng

Tăng huyết áp nhẹ hoặc vừa:

Người lớn:

Uống: Khởi đầu 0,1 mg/lần mỗi ngày 2 lần. Liều duy trì thường dùng 0,2 - 1,2 mg/ngày, chia thành 2 - 4 liều nhỏ. Liều tối đa: 2,4 mg/ngày.

Hệ điều trị qua da (miếng dán): Cứ cách 7 ngày dán 1 lần. Khởi đầu dùng miếng dán giải phóng 0,1 mg/ngày. Có thể điều chỉnh liều sau 1 hoặc 2 tuần (thay miếng dán giải phóng 0,2 mg/ngày...).

Người cao tuổi: Khởi đầu 0,1 mg mỗi ngày 1 lần vào lúc đi ngủ, tăng dần liều theo cần thiết.

Trường hợp suy thận: Khởi đầu dùng 50% đến 75% của liều bình thường cho người có độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút.

Trẻ em dưới 12 tuổi: Độ an toàn và tính hiệu quả của thuốc chưa được xác định.

Điều trị triệu chứng trong cai nghiện thuốc phiện hoặc nicotin: 0,1 mg/lần, mỗi ngày 2 lần, tối liều tối đa 0,4 mg/ngày trong 3 - 4 tuần.

Giảm đau: Tiêm truyền ngoài màng cứng.

Người lớn: Liều khởi đầu 30 microgam/giờ, dò liều theo sự cần thiết để giảm đau hoặc xuất hiện ADR, nên coi là một liệu pháp phụ thêm vào liệu pháp tiêm ché phẩm có thuốc phiện trong tủy sống.

Trẻ em: Liều khởi đầu 0,5 microgam/kg/giờ, điều chỉnh theo đáp ứng lâm sàng.

Độ an toàn và tính hiệu quả của thuốc chỉ được xác định ở trẻ lớn thực hiện được kỹ thuật tiêm truyền ngoài màng cứng.

Khi cần ngừng điều trị với clonidin, phải giảm liều dần dần trong vài ngày (3 - 5 ngày). Trong trường hợp ngừng thuốc quá nhanh như khi quên uống thuốc, có thể xảy ra những triệu chứng cai nghiện gồm đánh trống ngực, bồn chồn, tình trạng kích động, bồn chồn vận động và trong một số trường hợp có tăng huyết áp hồi ứng cao hơn mức huyết áp ban đầu trước khi bắt đầu điều trị. Kiểu tác dụng không mong muốn này thường thấy chủ yếu ở người có tăng huyết áp rất nặng, đang được điều trị đồng thời với những thuốc chống tăng huyết áp khác. Vì thế thuốc chẹn beta và clonidin có thể gây những tác dụng bùng phát huyết áp khi ngừng thuốc. Nếu xuất hiện những triệu chứng như vậy khi ngừng thuốc, cần bắt đầu điều trị lại với clonidin và lần ngừng clonidin này phải từ từ. Nếu tiêm nhanh tĩnh mạch, có nguy cơ xảy ra tăng huyết áp nghịch thường. Khi có u tế bào ra crôm, clonidin không có tác dụng.

Tương tác thuốc

Những thuốc chống trầm cảm 3 vòng đối kháng với tác dụng gây hạ huyết áp của clonidin.

Những thuốc chẹn beta có thể làm tăng khả năng chậm nhịp tim ở người đang dùng clonidin và có thể làm tăng nguy cơ tăng huyết áp hồi ứng nặng khi ngừng thuốc, do đó phải ngừng thuốc chẹn beta trong ít ngày (7 - 10 ngày) trước khi bắt đầu điều trị với clonidin. Vì clonidin gây chậm nhịp tim và ức chế dẫn truyền nhĩ thất nên phải hết sức thận trọng khi phối hợp với guanethidin, thuốc chẹn kênh calci, glycosid tim.

Những thuốc chống trầm cảm ba vòng làm tăng nguy cơ của đáp ứng tăng huyết áp khi ngừng clonidin đột ngột.

Những thuốc giảm đau gây ngủ có thể làm tăng tác dụng gây hạ huyết áp của clonidin. Ethanol và barbiturat có thể làm tăng sự ức chế hệ thần kinh trung ương.

Tiêm ngoài màng cứng clonidin có thể kéo dài tác dụng phong bế cảm giác và vận động của những thuốc gây tê.

Clonidin có thể làm tăng tác dụng của alcol và thuốc an thần.

Clonidin có tác dụng hiệp đồng với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác nên khi phối hợp cần phải chỉnh liều cẩn thận.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30 °C và tránh ánh sáng.

Dung dịch để tiêm truyền ngoài màng cứng được cung cấp là một dung dịch nước không chứa chất bảo quản, không có chất gây sốt, vô khuẩn (pH 5 - 7).

Quá liều và xử trí

Những triệu chứng quá liều gồm: Nhịp tim chậm, ức chế hệ thần kinh trung ương, hạ nhiệt, ia chảy, ức chế hô hấp, ngừng thở.

Việc điều trị chủ yếu là để hỗ trợ và chữa triệu chứng. Sự hạ huyết áp thường đáp ứng với truyền dịch tĩnh mạch hoặc đặt người bệnh ở tư thế Trendelenburg (chân cao hơn đầu). Có thể dùng naloxon để điều trị sự ức chế hệ thần kinh trung ương và/hoặc ngạt thở; tiêm tĩnh mạch với liều 0,4 - 2 mg, tiêm nhắc lại tùy theo sự cần thiết hoặc dùng dưới dạng dung dịch tiêm truyền.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Tepirace.

CLOPIDOGREL

Tên chung quốc tế: Clopidogrel.

Mã ATC: B01AC04.

Loại thuốc: Thuốc ức chế kết tập tiểu cầu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 75 mg; 300 mg.

Dạng uống có thể ở các loại muối khác nhau với liều tính theo dạng base: 75 mg clopidogrel tương đương 111,86 mg clopidogrel besilat; 97,86 mg clopidogrel bisulfat; 83,50 mg clopidogrel hydrochlorid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Clopidogrel là một dẫn chất thienopyridin có cấu trúc và tác dụng được lý tương tự ticlopidin, là chất ức chế kết tập tiểu cầu. Clopidogrel là tiền chất (prodrug) với tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu phụ thuộc vào chuyển hóa ở gan thành chất chuyển hóa thiol có hoạt tính.

Chuyển hóa sinh học xảy ra qua 2 bước: Clopidogrel bị oxy hóa ban đầu thành chất chuyển hóa trung gian là 2-oxo-clopidogrel, sau đó chuyển hóa tiếp thành chất chuyển hóa thiol có hoạt tính. Con đường chuyển hóa liên quan một số isoenzym cytochrom P₄₅₀ (ví dụ như CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6).

Clopidogrel là một chất ức chế thụ thể adenosin diphosphat (ADP receptor), chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel gắn chọn lọc và không cạnh tranh với ái lực thấp vào vị trí P2Y12 của thụ thể ADP trên bê mặt tiểu cầu, do đó sẽ ức chế sự gắn của ADP vào thụ thể và dẫn tới ức chế hoạt hóa phức hợp glycoprotein GPIIb/IIIa tiểu cầu, phức hợp này cần thiết để gắn fibrinogen -

tiêu cầu làm ức chế kết tập tiêu cầu. Clopidogrel còn ức chế giải phóng hạt đặc (chứa ADP, calci và serotonin) tiêu cầu qua trung gian ADP và hạt alfa (chứa fibrinogen và thrombospondin), các hạt này chứa các chất có tác dụng tăng cường ngưng tập tiêu cầu. Tiêu cầu tiếp xúc với clopidogrel duy trì ảnh hưởng đến hết đời sống của tiêu cầu (7 - 10 ngày). Không giống như aspirin, clopidogrel và ticlopidin ức chế ngưng tập tiêu cầu không bắt hoạt cyclooxygenase để ngăn chặn tổng hợp prostaglandin và thromboxan A.

Clopidogrel có hiệu quả hơn aspirin để làm giảm nguy cơ các tai biến tim mạch và có độ an toàn tương tự. Tuy vậy, nhiều nhà lâm sàng vẫn chọn aspirin ưu tiên khi điều trị lâu dài kháng tiêu cầu trong bệnh mạch vành vì rẻ và không có chống chỉ định. Do clopidogrel an toàn hơn ticlopidin và có thể dùng 1 lần/ngày (trong khi ticlopidin dùng 2 lần/ngày), nên nhiều nhà lâm sàng ưu tiên dùng clopidogrel hơn ticlopidin.

Khi uống liều hàng ngày clopidogrel 75 mg, tác dụng ức chế ngưng tập tiêu cầu xuất hiện trong ngày điều trị đầu tiên và đạt được ức chế 40 - 60% ở mức ổn định khoảng 3 - 7 ngày. Sau khi ngừng thuốc, sự ngưng tập tiêu cầu và thời gian chảy máu trở về mức ban đầu trong vòng 5 ngày.

Dược động học

Clopidogrel hấp thu nhanh và không hoàn toàn qua đường uống, lượng hấp thu ít nhất 50% liều uống. Khi uống liều 75mg clopidogrel, nồng độ clopidogrel trong huyết tương ở thời điểm 2 giờ sau khi uống rất thấp, thường dưới giới hạn định lượng (0,00025 mg/lít). Nồng độ cao nhất của chất chuyển hóa chính trong huyết tương của clopidogrel (dẫn chất acid carboxylic không hoạt tính đối với ngưng tập tiêu cầu) là 3 mg/lít ở thời điểm 1 giờ sau khi uống.

Clopidogrel là tiền chất và được chuyển hóa qua gan, phần lớn thành dẫn chất carboxylic acid là chất chuyển hóa không hoạt tính. Chuyển hóa qua gan bởi isoenzym cytochrome P₄₅₀ bao gồm CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6. Chất chuyển hóa có hoạt tính là một dẫn chất thiol, nhưng rất không ổn định nếu tách ra khỏi huyết tương. Clopidogrel và chất chuyển hóa chính gắn với protein huyết tương tỷ lệ cao (98% và 94%).

Clopidogrel và các chất chuyển hóa được thải trừ qua nước tiểu và phân. Khoảng 50% liều uống được thải trừ qua nước tiểu và 46% thải trừ qua phân. Nửa đời thải trừ của chất chuyển hóa chính là 8 giờ sau khi uống liều đơn và liều lặp lại.

Nghiên cứu dược động học của chất chuyển hóa chính cho thấy sinh khả dụng của clopidogrel không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

Dược lý học di truyền: Tính đa hình thái gen của CYP2C19 có thể ảnh hưởng đến đáp ứng dược động học và dược lực học của clopidogrel.

CYP2C19 tham gia vào tạo cả 2 chất chuyển hóa có hoạt tính và chất chuyển hóa trung gian 2-oxo-clopidogrel. Dược động học và tác dụng kháng tiêu cầu của chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel khi định lượng bằng thực nghiệm ngưng tập tiêu cầu ngoài cơ thể khác nhau tùy theo genotyп của CYP2C19. Các biến thể di truyền của enzym CYP₄₅₀ khác cũng có thể tác động đến tạo chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel.

Alen CYP2C19*1 tương ứng với chức năng chuyển hóa đầy đủ, trong khi đó alen CYP2C19*2 và CYP2C19*3 không có chức năng. Tỷ lệ những người mang alen CYP2C19 giảm chức năng trong quần thể chung phụ thuộc vào chủng tộc. Đa số những người có chuyển hóa kém da trắng (85%), châu Á (99%) có alen giảm chức năng CYP2C19*2 và CYP2C19*3. Các alen khác ít chức năng và cũng ít gặp hơn.

Nghiên cứu cho thấy nhóm bệnh nhân có tình trạng chuyển hóa kém và trung gian có tỷ lệ cao biến cố tim mạch (tử vong, nhồi máu cơ tim và đột quỵ) hoặc huyêt khối do đặt stent so với người có chuyển hóa mạnh.

Chỉ định

Dự phòng bậc hai làm giảm nguy cơ tai biến tim mạch sau nhồi máu cơ tim, đột quỵ và bệnh lý động mạch ngoại biên. Clopidogrel được lựa chọn thay thế aspirin trong dự phòng các biến cố tim mạch, mạch não ở những bệnh nhân cần dự phòng bằng thuốc kháng tiêu cầu.

Điều trị hội chứng mạch vành cấp (đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim không có ST chênh lên và nhồi máu cơ tim có ST chênh lên).

Điều trị hội chứng đau thắt ngực ổn định mạn tính: Clopidogrel được sử dụng thay thế aspirin ở những bệnh nhân có đau thắt ngực ổn định mạn tính không thể dung nạp aspirin. Những bệnh nhân bệnh mạch vành có triệu chứng với nguy cơ cao dẫn tới biến cố tim mạch nên phối hợp aspirin với clopidogrel.

Các tình trạng vừa xơ động mạch và thiếu máu cơ tim khác: Clopidogrel được khuyến cáo sử dụng như một thuốc chống kết tập tiêu cầu thay thế hoặc phối hợp với aspirin trong dự phòng huyết khối ở bệnh nhân sau phẫu thuật bắc cầu mạch vành sử dụng tĩnh mạch hiển ghép nối.

Phối hợp với aspirin để dự phòng tái hẹp mạch sau can thiệp mạch qua da và đặt stent mạch vành.

Clopidogrel có thể được lựa chọn trong liệu pháp kháng tiêu cầu ở những bệnh nhân thay van tim nhân tạo mà không thể dùng aspirin hoặc dùng aspirin nhưng có biến chứng huyết khối.

Chống chỉ định

Bệnh nhân được biết dị ứng với clopidogrel hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc. Biểu hiện chảy máu bệnh lý hoạt động (ví dụ loét dạ dày - tá tràng, chảy máu nội sọ).

Thận trọng

Do clopidogrel làm kéo dài thời gian chảy máu, cần thận trọng khi sử dụng cho những bệnh nhân có nguy cơ chảy máu do chấn thương, phẫu thuật, hoặc chảy máu bệnh lý như loét dạ dày tá tràng, chảy máu nội sọ, chảy máu nội sọ. Nếu bệnh nhân cần phẫu thuật, phải ngừng thuốc trước 5 ngày.

Khi nghi có xuất huyết hoặc rối loạn về huyết học trong quá trình điều trị bằng clopidogrel phải xét nghiệm số lượng hồng cầu và các xét nghiệm thích hợp khác.

Xuất huyết giảm tiêu cầu (trong vòng 2 tuần điều trị đầu tiên) đã xảy ra ở một số trường hợp dẫn tới tử vong, trong trường hợp xảy ra xuất huyết giảm tiêu cầu cần thay huyết tương cấp cứu.

Ở những bệnh nhân có tiền sử con thiểu máu não thoáng qua hoặc đột quỵ, có nguy cơ tái phát con thiểu máu não cục bộ, nếu kết hợp điều trị dự phòng bằng aspirin phối hợp với clopidogrel tăng hiệu quả so với dùng clopidogrel đơn thuần mà còn làm tăng nguy cơ chảy máu lớn.

Nguy cơ chảy máu tiêu hóa tăng khi sử dụng clopidogrel, do đó phải thận trọng khi dùng cho bệnh nhân có tổn thương ở đường tiêu hóa có xu hướng chảy máu như bị loét. Trong thời gian điều trị bằng clopidogrel cũng cần thận trọng nếu sử dụng các thuốc khác có nguy cơ gây loét đường tiêu hóa.

Những bệnh nhân có suy gan hoặc suy thận cũng cần sử dụng thận trọng. Cho đến nay, có rất ít các thông tin liên quan đến tính an toàn của clopidogrel đối với các đối tượng này.

Cần thông báo cho bệnh nhân biết họ dễ bị bầm tím và chảy máu, thời gian chảy máu kéo dài trong thời gian sử dụng clopidogrel. Bệnh nhân cũng cần thông báo cho thầy thuốc và nha sĩ rằng họ

đang sử dụng clopidogrel trước khi họ phải phẫu thuật hoặc dùng thuốc khác.

Ở bệnh nhân đang dùng thuốc kháng tiểu cầu 2 thuốc (clopidogrel và aspirin) sau đặt stent giải phóng thuốc chậm, có một số bằng chứng cho thấy tỷ lệ huyết khối muộn trong stent (thường dẫn tới nhồi máu cơ tim và/hoặc tử vong) tăng cao sau khi ngừng clopidogrel, ngay cả ở những bệnh nhân đã điều trị dài ngày. Thời gian điều trị tối ưu 2 thuốc kháng tiểu cầu còn chưa được biết, có thể tiếp tục vô hạn định ở những người có nguy cơ chảy máu thấp. Mặc dù thường khuyến cáo ngừng clopidogrel trước dự định phẫu thuật, nên cân nhắc dựa trên nguy cơ chảy máu của từng bệnh nhân để quyết định.

Thời kỳ mang thai

Thực nghiệm trên thỏ và chuột không thấy ảnh hưởng của clopidogrel gây độc tính cho thai nhi. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào tiến hành trên phụ nữ có thai. Do đó, chỉ sử dụng clopidogrel cho những phụ nữ có thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Thực nghiệm trên động vật cho thấy clopidogrel và chất chuyển hóa được bài tiết qua sữa. Cho đến nay, chưa có thông tin cho biết clopidogrel có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Do đó cần cân nhắc việc ngừng cho con bú trong thời gian dùng clopidogrel hoặc ngừng clopidogrel tùy thuộc vào mức độ cần thiết phải dùng thuốc ở người mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Chảy máu là ADR thường gặp nhất của clopidogrel, chảy máu có thể xảy ra ở bất kỳ vị trí nào. Nguy cơ chảy máu phụ thuộc nhiều yếu tố, bao gồm cả những thuốc dùng kèm có thể ảnh hưởng đến tình trạng đông máu và tính nhạy cảm của bệnh nhân.

Rất thường gặp, $3/100 < ADR < 10/100$

Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa có thể đến 27%, có thể gặp đau bụng, nôn, chán ăn, viêm dạ dày, táo bón.

Tim mạch: Đau ngực (8%), phù mạch (4%), tăng huyết áp (4%).

Hệ thần kinh trung ương: Đau đầu (3 - 8%), chóng mặt (2 - 6%), mệt mỏi (3%), đau mỏi người (6%).

Da: Ngứa (4%), ban đỏ (3%).

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng cholesterol máu (4%).

Tiết niệu: Nhiễm khuẩn tiết niệu (3%).

Huyết học: Chảy máu (lớn 4%, nhỏ 5%), ban đỏ (5%), chảy máu cam (3%).

Gan: Bất thường chức năng gan ($< 3\%$).

Cơ và xương: Đau khớp (6%), đau lưng (6%).

Hô hấp: Khó thở (5%), viêm mũi (4%), viêm phế quản (4%), nhiễm trùng hô hấp trên (9%).

Hội chứng giả cúm (8%).

Thường gặp, $1/100 < ADR < 3/100$

Tim mạch: Rung nhĩ, suy tim, nhịp nhanh, ngất.

Thần kinh: Sốt, mất ngủ, chóng mặt, lo âu.

Da: Chàm.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng uric máu, gout.

Tiêu hóa: Táo bón, chảy máu tiêu hóa, nôn.

Tiết niệu: Viêm bàng quang.

Huyết học: Thiếu máu, chảy máu.

Thần kinh cơ xương: Chuột rút, đau dây thần kinh, yếu cơ.

Mắt: Đục thủy tinh thể, viêm kết mạc.

Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$

Các ADR này ít gặp nhưng trầm trọng, có thể đe dọa tính mạng: Suy gan cấp, mắt bạch cầu hạt, dị ứng, phản vệ, phát ban, phù mạch, thiếu máu, tăng bilirubin máu, co thắt phế quản, hòng ban

đa dạng nhiễm sắc, chảy máu màng phổi, viêm gan, viêm phổi kẽ, chảy máu nội sọ, hoại tử thiểu máu cục bộ, chảy máu nội nhãn, viêm tụy, hội chứng Stevens-Johnson, giảm tiểu cầu, xuất huyết giảm tiểu cầu, hoại tử da nhiễm độc, viêm mạch, giảm bạch cầu trung tính trầm trọng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Theo dõi định kỳ các thông số các dấu hiệu thiểu máu, hemoglobin, hematocrit trong quá trình điều trị bằng clopidogrel.

Thay huyết tương cấp cứu trong trường hợp xuất huyết giảm tiểu cầu.

Liều lượng và cách dùng

Liều được tính theo clopidogrel, phải chú ý đến được lý học di truyền ở người chuyển hóa kém.

Liều uống hàng ngày ở người lớn là 75 mg/ngày.

Sau nhồi máu cơ tim, đột quỵ; bệnh lý động mạch ngoại biên: 75 mg/ngày, uống 1 lần.

Hội chứng mạch vành cấp:

Đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim không có ST chênh lên: Nếu bệnh nhân được lựa chọn can thiệp mạch vành qua da, liều nạp ban đầu 300 mg trước khi can thiệp ít nhất 2 giờ, sau đó 75 mg/ngày (phối hợp với 75 - 325 mg aspirin/ngày). Nếu bệnh nhân không thể dùng aspirin thì dùng liều đầu tiên clopidogrel 300 - 600 mg trước can thiệp ít nhất 24 giờ, sau đó là 75 mg/ngày, kéo dài ít nhất 12 tháng.

Nhồi máu cơ tim có ST chênh lên: Nếu bệnh nhân điều trị bão tồn thì uống clopidogrel 75 mg/ngày (phối hợp với aspirin 75 mg - 162 mg/ngày). Thời gian điều trị < 28 ngày, thường là cho đến khi ra viện. Có thể dùng 1 liều đầu tiên 300 - 600 mg/ngày nếu bệnh nhân có chỉ định can thiệp mạch vành. Sau can thiệp mạch vành, bệnh nhân tiếp tục uống 75 mg/ngày, kéo dài ít nhất 12 tháng.

Đặt stent động mạch vành ở bệnh nhân không có nguy cơ cao chảy máu hoặc có vấn đề về dung nạp clopidogrel: Thời gian điều trị lý tưởng là 12 tháng sau đặt stent giải phóng thuốc chậm, liều điều trị hàng ngày. Thời gian điều trị tối thiểu 1 tháng nếu đặt stent kim loại trần, 3 tháng với đặt stent giải phóng sirolimus và 6 tháng nếu stent giải phóng paclitaxel. Nếu ngừng thuốc điều trị sớm có thể dẫn tới huyết khối trong stent và nhồi máu cơ tim (gây nhồi máu cơ tim và/hoặc tử vong).

Hiệu chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận, người già là không cần thiết.

Liều dùng cho trẻ em: Chưa có thông tin về liều tối ưu cho trẻ em, các thông tin về liều ở trẻ em rất hạn chế, cần có các nghiên cứu tiếp tục. Nghiên cứu cho thấy trẻ < 24 tháng dùng 0,2 mg/kg/ngày, dùng 1 lần/ngày có hiệu quả tương đương như người lớn dùng liều thông thường. Đối với trẻ em > 2 tuổi, chưa có liều tối ưu được khuyến cáo, tuy nhiên không được dùng liều cao hơn của người lớn, có thể dùng liều ban đầu 1 mg/kg, sau đó hiệu chỉnh tùy theo đáp ứng.

Tương tác thuốc

Tương tác được động học:

Các thuốc ảnh hưởng hoặc chuyển hóa bởi cytochrome P₄₅₀ có thể gây tương tác được động học, do clopidogrel ức chế chuyển hóa của isoenzym CYP2C19 làm tăng nồng độ các thuốc sau: phenytoin, tamoxifen, tolbutamid, warfarin, torsemid, fluvastatin, thuốc chống viêm không steroid.

Các thuốc ức chế CYP2C19 (ví dụ omeprazol, cimetidin, fluconazol, ketoconazol, etravirin, felbamat, fluoxetine, fluvoxamine) có thể làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính trong huyết tương của clopidogrel và làm giảm tác dụng kháng tiểu cầu.

Tăng tác dụng/độc tính:

Clopidogrel có thể làm tăng tác dụng/độc tính của các thuốc sau: thuốc chống đông, thuốc chống tiêu cầu, thuốc hủy cục máu đông, drotrecogin alfa, ibritumomab, salicylat, tositumomab, warfarin. Tác dụng của clopidogrel tăng lên khi dùng cùng các thuốc sau: dasatinib, thuốc chống viêm không steroid, ethyl ester của acid omega-3, pentosan natri polysulfat, prostacyclin, dẫn chất rifamycin.

Sử dụng clopidogrel phối hợp với cilostazol có thể cộng hợp tác dụng ức chế ngưng tập tiểu cầu. Do đó cần thận trọng khi sử dụng phối hợp cilostazol với clopidogrel, đồng thời phải theo dõi thời gian chảy máu nếu có phối hợp.

Giảm tác dụng:

Thuốc ức chế bơm proton có thể gây tương tác dược động học với clopidogrel (làm giảm nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel) và tương tác dược lực học (làm giảm tác dụng kháng tiểu cầu), do thuốc ức chế bơm proton ức chế CYP2C19 làm cho giảm tác dụng của clopidogrel.

Tác dụng của clopidogrel có thể giảm đi khi dùng kèm các thuốc sau: Các thuốc chẹn kênh calci, kháng sinh nhóm macrolid, thuốc chống viêm không steroid, thuốc ức chế bơm proton, các thuốc ức chế CYP2C19.

Tránh phối hợp: Nhà sản xuất khuyến cáo tránh phối hợp clopidogrel với những thuốc được biết có tác dụng ức chế CYP2C19 như omeprazol, cimetidin, fluconazol, ketoconazol, voriconazol, etravirin, felbamat, fluoxetine, fluvoxamine, tielopidin.

Tương tác với một số thảo dược: Một số thảo dược làm tăng tác dụng kháng tiểu cầu của clopidogrel: Cỏ linh lăng, cây hòi, quả việt quất, cây dứa, húng chanh, dâu quả anh thảo, tỏi, nghệ, gừng, sâm, bạch quả, hạt nho, trà xanh, hạt dẻ, cam thảo, đinh hương đỏ, tần bì, cỏ ba lá, liễu.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở 25 °C, cho phép bảo quản trong khoảng 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Quá liều clopidogrel có thể dẫn tới chảy máu kéo dài và biến chứng của chảy máu. Thực nghiệm trên động vật đã cho thấy các biểu hiện của quá liều. Các triệu chứng của quá liều clopidogrel là nôn, mệt lả, khó thở, chảy máu tiêu hóa. Thực nghiệm cho thấy một liều uống clopidogrel 1 500 mg hoặc 2 000 mg/kg đã gây tử vong cho chuột nhắt và chuột cống; liều 3 000 mg/kg gây tử vong cho khỉ đầu chó.

Xử trí quá liều clopidogrel bằng truyền tiêu cầu để làm đối kháng tác dụng dược lý của clopidogrel.

Thông tin qui chế

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

CLORAL HYDRAT

Tên chung quốc tế: Chloral hydrate.

Mã ATC: N05CC01.

Loại thuốc: Thuốc an thần gây ngủ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang 250 mg, 500 mg; sirô 50 mg/ml, 100 mg/ml;

Thuốc đạn 325 mg, 500 mg, 650 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cloral hydrat là thuốc an thần gây ngủ thuộc nhóm các tác nhân gây ức chế hệ thần kinh trung ương không chọn lọc. Thuốc có tác dụng

ức chế hệ thần kinh trung ương tự paraldehyd và barbiturat. Cơ chế tác dụng của thuốc chưa được biết đầy đủ. Tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương của cloral hydrat được cho là do chất chuyển hóa của nó là trichloroethanol có hoạt tính. Tùy thuộc liều lượng, thuốc có tác dụng gây trấn tĩnh hoặc buồn ngủ (an thần), ngủ (gây ngủ sinh lý), vô thức, hôn mê, mê phẫu thuật, suy hô hấp và mất điều hòa tim mạch gây tử vong. Ngoài tác dụng gây ngủ, trước kia thuốc còn được dùng để an thần cho trẻ em trước khi làm một số thủ thuật. Thuốc rất kích ứng da và niêm mạc, có vị khó chịu, gây buồn nôn và đói khi nôn nếu thuốc không được pha loãng và uống lúc đói. Thuốc ít có tác dụng giảm đau, ít có tác dụng chống co giật. Hiện nay thuốc ít được dùng.

Dược động học

Hấp thu: Cloral hydrat hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa sau khi uống hoặc đặt thuốc ở hậu môn. Chưa biết nồng độ huyết tương của cloral hydrat (hoặc của chất chuyển hóa chính trichloroethanol) cần thiết để gây an thần hoặc ngủ. Khi uống liều duy nhất 15 mg/kg, nồng độ đỉnh trichloroethanol trong huyết tương dao động từ 7 - 10 microgam/ml. Uống 500 mg tới 1 g cloral hydrat gây ngủ trong vòng 30 phút đến 1 giờ và kéo dài khoảng 4 - 8 giờ.

Phân bố: Đã tìm thấy cloral hydrat và/hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính trichloroethanol trong dịch não tuỷ, máu trong dây nhau, máu thai nhi, và nước ối. Chỉ một lượng nhỏ chất chuyển hóa có hoạt tính vào sữa.

Thải trừ: Cloral hydrat được chuyển hóa ở gan và hồng cầu để tạo thành trichloroethanol (là chất chuyển hóa có hoạt tính) nhờ chủ yếu vào alcol dehydrogenase ở gan và một số enzym khác. Nửa đời huyết tương của trichloroethanol vào khoảng 8 - 11 giờ. Một lượng nhỏ cloral hydrat và một lượng lớn hơn trichloroethanol được oxy hóa thành acid trichloroacetic (là chất chuyển hóa không hoạt tính) ở gan và thận. Trichloroethanol cũng có thể liên hợp với acid glucuronic để tạo thành trichloroethanol glucuronid (acid urocloralic) là chất chuyển hóa không hoạt tính. Các chất chuyển hóa trên được bài tiết chậm vào nước tiểu. Một số trichloroethanol glucuronid có thể được bài tiết vào mật và đào thải qua phân. Cloral hydrat không bài tiết vào nước tiểu dưới dạng không chuyển hóa.

Chỉ định

Dùng trước phẫu thuật để giảm lo lắng và gây an thần và/hoặc gây ngủ. Trước đây, thuốc được dùng để điều trị chứng mất ngủ. Tuy nhiên, thuốc này chỉ có tác dụng gây ngủ khi sử dụng trong thời gian ngắn. Nếu dùng dài ngày trên 2 tuần sẽ mất hiệu lực. Hiện nay đã có nhiều thuốc khác tốt hơn thay thế.

Chống chỉ định

Người suy gan và suy thận nặng.

Người bị bệnh tim, nghiện rượu, nghiện ma túy. Không dùng dạng uống cho bệnh nhân viêm thực quản, viêm hoặc loét dạ dày, tá tràng. Không dùng dạng thuốc đặt trực tràng cho người viêm đại tràng vì bệnh có thể nặng thêm.

Người có tiền sử đặc ứng hoặc mẫn cảm với cloral hydrat.

Thận trọng

Không nên dùng liều cao cloral hydrat cho người bị bệnh tim nặng. Khi dùng liên tục liều điều trị, chưa thấy tác động xấu đến tim.

Phải dùng thận trọng cloral hydrat cho người bị suy sụp tinh thần nặng, có khuynh hướng tự sát, hoặc có tiền sử nghiện thuốc, nghiện rượu.

Cloral hydrat được dùng cho trẻ em để gây an thần trong một số thủ thuật về răng và nội khoa. Tuy nhiên không khuyến cáo dùng thuốc này cho trẻ em khi cần phải lặp lại liều, vì các chất chuyển hóa trichloroethanol và acid trichloroacetic tích lại có tiềm năng gây ức chế quá mức thần kinh trung ương, tăng bilirubin tự do và liên hợp ở

trẻ sơ sinh, giảm bilirubin gắn với albumin và góp phần gây nhiễm acid chuyển hóa.

Đã có báo cáo về tử vong ở trẻ em liên quan đến sử dụng cloral hydrat để gây an thần trước khi tiến hành các thủ thuật chẩn đoán hoặc điều trị. Vì vậy chỉ dùng thuốc này cho trẻ em tại các cơ sở y tế để có điều kiện theo dõi mức tinh táo của trẻ cho tới khi có thể xuất viện.

Bệnh nhân cao tuổi thường có vấn đề về chức năng gan và thận, cần phải giảm liều. Thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc vì thuốc có tác dụng gây buồn ngủ.

Thời kỳ mang thai

Sử dụng kéo dài cloral hydrat trong thời kỳ mang thai có thể gây cho trẻ sơ sinh phụ thuộc vào thuốc. Vì vậy cloral hydrat không nên dùng trong khi mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Cloral hydrat tiết vào sữa mẹ và có thể gây ngủ gà ở trẻ nhỏ khi mẹ dùng thuốc này. Thuốc không nên dùng trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Buồn nôn, nôn, đau dạ dày.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Phản ứng dị ứng (ban da), lóng ngóng, loạng choạng, tiêu chảy, chóng mặt, mất điền hòa, ngủ lơ mơ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Lú lẫn, ảo giác, kích động bất thường.

Liều lượng và cách dùng

Dùng uống hoặc đặt trực tràng.

Cách dùng thuốc theo đường uống: Nuốt cả viên với cốc nước đầy (240 ml), liều siro cần hòa loãng vào 120 ml nước để giảm kích ứng dạ dày.

Không dùng đồ uống có rượu; chỉ dùng trong thời gian ngắn; nếu dùng dài ngày, khi ngừng phải giảm dần để tránh triệu chứng cai thuốc.

Người lớn:

Gây ngủ: Uống, 500 mg đến 1 000 mg trước khi đi ngủ từ 15 đến 30 phút. Liều tối đa không nên vượt quá 2 g/ngày. Đặt hậu môn: 0,65 - 1,3 g, đặt 30 phút trước khi đi ngủ.

An thần ban ngày: 250 mg, uống 3 lần trong ngày sau bữa ăn.

Đặt hậu môn: 325 - 650 mg, 3 lần mỗi ngày (liều tối đa mỗi ngày 1 950 mg).

An thần trước phẫu thuật: Uống 500 mg đến 1000 mg trước phẫu thuật 30 phút.

Xử trí các triệu chứng cai rượu: Liều uống thông thường: 500 mg - 1 g, lặp lại cách nhau 6 giờ một lần nếu cần cho tới liều tối đa 2 g/ngày.

Trẻ em:

Gây ngủ: Uống 50 mg/kg (liều đơn tối đa 1 g). Đặt hậu môn: 325 mg/18 kg, 1 lần mỗi ngày trước khi đi ngủ.

An thần: Uống 8 mg/kg, 3 lần mỗi ngày (liều tối đa 500 mg, 3 lần mỗi ngày). Đặt hậu môn 325 mg/36 kg, không vượt quá 1 liều trong 24 giờ.

Trước khi tiến hành các thủ thuật về răng hoặc nội khoa: Uống liều thông thường 20 - 25 mg/kg thể trọng trước khi làm thủ thuật (không vượt quá 1 liều 1 g ở nhũnhi hoặc 1 liều 2 g ở trẻ em). Đặt hậu môn 25 - 100 mg/kg/liều trước khi làm thủ thuật (không vượt quá 1 liều 1 g ở nhũnhi hoặc 1 liều 2 g ở trẻ em).

Tương tác thuốc

Khi dùng cloral hydrat cùng với các chất chống đông máu, nhất là cùng với warfarin có thể dẫn đến làm tăng tác dụng giảm

prothrombin huyết của warfarin do acid trichloroacetic, là chất chuyển hóa của cloral hydrat đã đẩy warfarin ra khỏi vị trí gắn với albumin huyết tương nên làm tăng nhất thời warfarin tự do trong huyết tương. Như vậy, nếu phối hợp, nên giảm liều thuốc chống đông máu hoặc thay cloral hydrat bằng một thuốc gây ngủ khác (chẳng hạn như một benzodiazepin) không ảnh hưởng đến chống đông máu.

Trong vòng 24 giờ sau khi uống cloral hydrat, khi tiêm tĩnh mạch furosemid cho một số người bệnh bị nhồi máu cơ tim và suy tim sung huyết thấy có phản ứng như vã mồ hôi, nóng bừng và huyết áp biến đổi bao gồm cả tăng huyết áp. Do đó, nên dùng một thuốc gây ngủ khác (thí dụ 1 benzodiazepin) khi cần phải tiêm furosemid tĩnh mạch.

Cloral hydrat và rượu ức chế chuyển hóa lẫn nhau và kéo dài ức chế thần kinh trung ương, có thể gây giãn mạch và hạ huyết áp.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản 15 - 30 °C, trong đồ đựng kín, dạng sirô không được đết đóng băng.

Tương ky

Cloral hydrat tương ky với kiềm, kiềm thô, carbonat kiềm, barbiturat hòa tan, borax, tanin, iodid, tác nhân oxy hóa, permanganat, và rượu (cloral còn có thể kết tủa bên ngoài). Nó tạo thành dạng hỗn dịch chất lỏng khi nghiền nhỏ thuốc với một vài thành phần hữu cơ như camphor, menthol, phenazon, phenol, thymol, và các muối quinin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng:

Nôn, có khi gây hoại tử dạ dày, suy hô hấp, loạn nhịp tim, hạ nhiệt, đồng tử co, hạ huyết áp và hôn mê. Nếu người bệnh sống được có thể bị vàng da do tổn thương gan và bị albumin niệu do tổn thương thận. Liều 4 g có thể gây những bệnh lý trầm trọng và 10 g có thể gây tử vong.

Xử trí:

Rửa dạ dày. Nếu hôn mê, phải đặt nội khí quản trước khi rửa dạ dày.

Sử dụng các biện pháp hỗ trợ hô hấp và tuần hoàn. Duy trì thân nhiệt bình thường.

Hô hấp nhân tạo với oxy, nếu cần thiết.

Liên tục theo dõi tim là quan trọng, nhất là với bệnh nhân có bệnh tim.

Bồi phụ nước và điện giải, duy trì tốt lưu lượng nước tiểu.

Có thể phải dùng thận nhân tạo để thúc đẩy đào thải trichloroethanol.

Thông tin qui chế

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

CLORAMBUCIL

Tên chung quốc tế: Chlorambucil.

Mã ATC: L01AA02.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, nhóm alkyl hóa, dẫn chất mù tạc nitrogen (nitrogen mustard).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén hoặc viên bao đường: 2 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Clorambucil là một thuốc alkyl hóa ngăn cản sự sao chép ADN và

sự phiên mã ARN, do đó làm rối loạn sự tổng hợp acid nucleic. Thuốc có tác dụng không đặc hiệu với các pha của chu kỳ phân chia tế bào và cũng gây độc cả cho các tế bào không tăng sinh. Chất chuyển hóa chủ yếu của clorambucil (acid phenylacetic mù tặc nitrogen) cũng là một hợp chất alkyl hóa có 2 nhóm chức năng và có tác dụng chống ung thư gần bằng clorambucil trên một số dòng tế bào ung thư ở người. Do đó, chất chuyển hóa này có thể góp phần vào tác dụng chống ung thư của clorambucil *in vivo*. Clorambucil cũng có một số tác dụng ức chế miễn dịch, chủ yếu do ức chế các tế bào lympho. Thuốc có tác dụng chậm nhất và ít độc nhất so với các dẫn chất mù tặc nitrogen hiện có.

Dược động học

Clorambucil hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn qua đường tiêu hoá. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống 1 giờ, còn nồng độ đỉnh của acid phenylacetic mù tặc nitrogen đạt được sau 2 - 4 giờ. Lúc này, nồng độ của chất chuyển hóa thường cao hơn nồng độ của clorambucil 45%.

Thể tích phân bố của clorambucil là 0,14 - 0,24 lít/kg.

Clorambucil và chất chuyển hóa liên kết mạnh với protein trong huyết tương và trong mô. Trong huyết tương, chúng liên kết với protein đến 99%. Clorambucil qua được hàng rào nhau thai, nhưng còn chưa biết có vào được sữa hay không.

Clorambucil được chuyển hóa chủ yếu ở gan. Cả clorambucil và acid phenylacetic mù tặc nitrogen đều bị hydroxyl hóa thành các dẫn chất monohydroxy và dihydroxy. Nửa đời của clorambucil là 1,5 giờ, còn của acid phenylacetic mù tặc nitrogen là 2,5 giờ. Clorambucil bị thải trừ qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng các chất chuyển hoá (15% đến 60%), chỉ có 1% ở dạng clorambucil và acid phenylacetic mù tặc nitrogen.

Sinh khả dụng của clorambucil là 70 - 80% và bị giảm còn 10 - 20% khi dùng với thức ăn. Tránh dùng clorambucil với thức ăn có tính acid, các đồ ăn nóng và cay.

Clorambucil không thể thẩm thấu được.

Chỉ định

Bệnh bạch cầu mạn dòng lympho, u lympho ác tính không Hodgkin, bệnh Hodgkin, bệnh macroglobulin huyết và một số bệnh không thuộc ung thư như hội chứng thận hư tái phát nhiều lần hoặc phụ thuộc hoặc kháng corticosteroid. Ngoài ra, clorambucil đã được dùng trong viêm màng mạch nho vô căn dai dẳng, hội chứng Behcet, thiếu máu tan máu tự miễn do ngưng kết tố lạnh, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, bệnh viêm khớp dạng thấp mạn tính thể nặng không đáp ứng với điều trị thông thường, bệnh viêm mạch kèm viêm khớp dạng thấp. Còn dùng chữa bệnh u sùi dạng nấm.

Chống chỉ định

Suy túy xương nặng, rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Bệnh nhân mẫn cảm với thuốc, hoặc mẫn cảm chéo với thuốc alkyl hóa khác.

Bệnh nhân không đáp ứng với điều trị clorambucil trước đó.

Thận trọng

Cần thông báo cho người bệnh biết là dùng thuốc có thể gây ra rất nhiều tai biến. Vì vậy, không bao giờ được tự ý dùng thuốc và phải dùng thuốc theo đúng chỉ định của thầy thuốc.

Suy túy xương làm giảm các loại huyết cầu, giảm bạch cầu dễ dẫn đến nhiễm khuẩn, giảm tiểu cầu dễ dẫn đến xuất huyết là tác dụng độc hại thường gặp và nặng nhất khi dùng clorambucil. Cần theo dõi hàng tuần số lượng bạch cầu và tiểu cầu trong quá trình điều trị. Không nên dùng clorambucil dù liều như thường lệ nếu dùng sau một liệu trình đầy đủ chiếu tia xạ hoặc sau khi dùng hóa chất phổi hợp nhiều thuốc tấn công. Tuy vậy, clorambucil có thể dùng với

liều thông thường cùng với liều thấp xạ trị, khi chiếu tia vào một vùng riêng lẻ cách xa tủy xương.

Dùng thận trọng với người bị suy giảm chức năng thận và chức năng gan.

Trẻ em bị hội chứng thận hư, người bệnh dùng liều cao và người có tiền sử co giật dễ bị co giật.

Clorambucil dễ gây kích ứng, tránh để tiếp xúc với da và niêm mạc. Nước tiểu sau khi dùng thuốc trong vòng 24 giờ, nếu dây bắn vào quần áo cũng dễ gây kích ứng da.

Độc tính về suy giảm miễn dịch tăng ở người cao tuổi. Bắt đầu với các liều thường dùng thấp nhất ở người lớn cho người cao tuổi. Các dấu hiệu về nhiễm trùng có thể không xảy ra ở người cao tuổi, nhưng hôn mê và lú lẫn là các dấu hiệu thường thấy hơn bệnh nhiễm trùng.

Thời kỳ mang thai

Clorambucil có thể gây hại cho thai, làm thai dị dạng, nên chống chỉ định.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết clorambucil có tiết được vào sữa mẹ không, nhưng do thuốc gây độc hại nặng cho trẻ, nên nếu mẹ bắt buộc phải dùng thuốc thì phải ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Huyết học: Thiếu máu, bệnh cầu thận phát, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm lympho bào, giảm bạch cầu trung tính (25%; liên quan đến liều và thời gian sử dụng; khởi phát: 3 tuần; phục hồi: 10 ngày sau liều cuối cùng), thiếu máu. Suy túy xương không hồi phục, ức chế tủy xương.

Tiêu hoá: Buồn nôn, nôn, ợ chancy, viêm loét miệng do tiếp xúc với thuốc.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh trung ương: Run, co giật rung cơ, lú lẫn, vật vã, mất điều hòa, ảo giác, liệt mềm.

Da: Dị ứng, mày đay, phù mạch.

Phổi: Xo phổi, viêm phổi kẽ.

Gan: Độc gan, vàng da.

Nội tiết, chuyển hóa: Gây tổn thương nhiễm sắc tử, nhiễm sắc thể, gây tổn hại cơ quan sinh dục như mất tinh trùng, vô kinh dẫn đến vô sinh, gây đột biến gen và quái thai

Tiết niệu: Viêm bàng quang.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thần kinh: Cơn động kinh cục bộ hoặc toàn thân, sốt, viêm thần kinh ngoại biên.

Da: Phản ứng quá mẫn da như ban da, hồng ban đa dạng, hoại tử biểu mô, hội chứng Stevens-Johnson.

Ung thư: Ung thư thứ phát, thường gặp nhất là bệnh bạch cầu.

Mắt: Giảm thị lực và teo mắt.

Nội tiết và chuyển hóa: Vô kinh, vô sinh, hội chứng tăng tiết ADH bất thường.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần xét nghiệm máu hàng tuần. Đặc biệt có thể xảy ra suy túy không hồi phục, khi tổng liều trong liệu trình xấp xỉ 6,5 mg/kg. Nếu bạch cầu dưới 3 000 hoặc tiểu cầu dưới 100 000/mm³, thì phải ngừng thuốc. Nếu ngừng thuốc sớm thì suy túy phục hồi được. Tiến hành điều trị hỗ trợ, truyền các thành phần máu, sử dụng kháng sinh chống nhiễm khuẩn.

Để làm giảm tai biến đường tiêu hóa, nên uống thuốc vào lúc đi ngủ và uống thuốc chống nôn. Clorambucil ít gây các rối loạn tiêu hóa, trừ khi uống một lần liều 20 mg hoặc cao hơn, thường

nhỏ và hết macula dù tiếp tục dùng thuốc.

Các tác dụng không mong muốn về thần kinh thường hết sau khi ngừng thuốc. Nếu thấy phát ban, hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, phải ngừng thuốc ngay. Viêm phổi kẽ hoặc xơ phổi thường hết sau khi ngừng thuốc và dùng corticosteroid. Tuy nhiên, có một số biến chứng phổi tiên triển, mặc dù đã ngừng thuốc và một số đã tử vong.

Để tránh bệnh ung thư thứ phát, chỉ được dùng clorambucil khi thật cần thiết, đặc biệt đối với các bệnh không phải thuộc ung thư.

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng thông thường

Liều clorambucil phải được điều chỉnh sao cho thuốc dung nạp tốt, đáp ứng lâm sàng cao với tác dụng không mong muốn ít nhất. Người lớn: Liều khởi đầu hoặc liều dùng trong những đợt điều trị ngắn là 0,1 - 0,2 mg/kg/ngày, uống một lần mỗi ngày trong 3 - 6 tuần, thường dùng 4 - 10 mg/ngày; hoặc có thể dùng 3 - 6 mg/m²/ngày.

Trẻ em: Ngày 0,1 - 0,2 mg/kg hoặc 4,5 mg/m², uống mỗi ngày một lần.

Nếu clorambucil dùng đợt 4 tuần liền, hoặc sau một đợt điều trị tia xạ, hoặc sau khi điều trị bằng thuốc có thể gây suy tụy, hoặc nếu trước khi điều trị, số bạch cầu, tiểu cầu giảm do bệnh tuy xương, thì liều dùng không được quá 0,1 mg/kg/ngày (người lớn 6 mg). Liều lượng về sau phải được điều chỉnh, nếu cần, dựa vào huyết đồ. Liều trình ngắn được coi là an toàn hơn liệu pháp duy trì liên tục, tuy cả hai đều có hiệu quả.

Thường điều trị theo đợt rồi nghỉ. Nếu cần điều trị duy trì, thì liều dùng phải thấp, khoảng từ 0,03 mg/kg/ngày và không được quá 0,1 mg/kg/ngày, thông thường người lớn ngày 2 - 4 mg.

Để giảm tai biến trên đường tiêu hoá, nên uống thuốc lúc đi ngủ có kèm thêm thuốc chống nôn.

Bệnh bạch cầu mạn dòng lympho

Có thể dùng liều thông thường như trên, nhưng liều dùng chỉ 0,1 mg/kg/ngày.

Có thể dùng theo cách 2 tuần một lần. Liều khởi đầu là 0,4 mg/kg. Cứ sau 2 tuần lại tăng thêm 0,1 mg/kg cho đến khi có đáp ứng hoặc có biểu hiện suy tụy. Sau đó, điều chỉnh liều để chỉ giữ ở mức suy tụy nhẹ. Mỗi lần dùng clorambucil, kết hợp dùng prednison ngày 80 mg trong 5 ngày. Đã có trường hợp dùng clorambucil đến mức 130 mg/lần.

Nhiều thầy thuốc lại dùng theo phác đồ 4 tuần một lần. Liều khởi đầu 0,4 mg/kg. Cứ sau 4 tuần lại tăng liều lên thêm 0,2 mg/kg cho đến khi có đáp ứng hoặc có biểu hiện suy tụy. Sau đó, điều chỉnh liều để chỉ giữ ở mức suy tụy nhẹ. Mỗi lần dùng clorambucil, kết hợp dùng prednison, liều khởi đầu 0,8 mg/kg/ngày. Cứ sau 3 - 5 ngày, lại giảm liều prednison 0,2 mg/kg/ngày, cho đến còn 0,2 mg/kg/ngày, rồi ngừng prednison trong đợt đó. Từ liều clorambucil thứ ba, dùng prednison ngày 0,5 - 0,8 mg/kg/ngày trong 7 ngày. Đã có trường hợp dùng clorambucil đến liều 1,5 - 2 mg/kg/ngày.

Thời gian điều trị kéo dài 3 - 12 tháng cho đến khi thu được đáp ứng tối ưu. Sau 12 tháng, nếu bệnh giảm hoàn toàn thì ngừng thuốc, và dừng lại nếu bệnh tái phát; nếu bệnh chỉ giảm một phần sau 12 tháng, thì tùy tình hình, có thể điều trị tiếp hoặc chuyển sang thuốc khác.

U lympho ác tính không Hodgkin và bệnh Hodgkin

Liều dùng thông thường có thể được áp dụng. Tuy nhiên, người bệnh u lympho ác tính không Hodgkin, chỉ cần dùng liều 0,1 mg/kg/ngày; còn người bệnh bị bệnh Hodgkin, dùng liều 0,2 mg/kg/ngày.

Nhiều thầy thuốc cho dùng 2 tuần một lần, liều khởi đầu 0,4 mg/kg. Cứ sau 2 tuần, lại tăng liều thêm 0,1 mg/kg cho đến khi có đáp ứng hoặc có biểu hiện suy tụy. Sau đó, điều chỉnh liều để chỉ giữ ở mức suy tụy nhẹ.

Thời gian điều trị 6 - 12 tháng. Nếu bệnh thoái lui hoàn toàn, thì ngừng điều trị, và dừng lại khi bệnh tái phát.

Bệnh macroglobulin huyết

Ngày 2 - 10 mg liên tục cho đến 9 năm.

Có thể dùng phác đồ mỗi đợt 10 ngày, mỗi ngày 8 mg/m² phổi hợp với prednison 30 mg/m², cứ 6 - 8 tuần dùng một đợt. Nếu người bệnh có đáp ứng tốt thì ngừng thuốc sau 18 tháng và điều trị lại, nếu tái phát.

Các bệnh khác

Khi điều trị các bệnh khác không thuộc bệnh ung thư, cần phải chú ý là chính clorambucil là thuốc gây ung thư.

Trong hội chứng thận hư ở trẻ em, dùng liều 0,1 - 0,2 mg/kg/ngày, kèm prednison trong 8 - 12 tuần. Đối với một vài người bệnh, có thể phải thêm một đợt điều trị. Tổng liều tối đa clorambucil trong một liệu trình được khuyến cáo là 8 - 14 mg/kg.

Trong điều trị viêm màng mạch nho và những thể có liên quan như hội chứng Behcet, liều dùng là 0,1 - 0,2 mg/kg/ngày (người lớn 6 - 12 mg/ngày), thường kéo dài ít nhất 1 năm.

Tương tác thuốc

Clorambucil có thể làm tăng tác dụng và độc tính của natalizumab, vắc xin sống và làm giảm tác dụng của vắc xin bất hoạt.

Trastuzumab có thể làm tăng tác dụng của clorambucil, ngược lại cây thuốc chi Echinacea làm giảm tác dụng của clorambucil.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc viên được bảo quản ở 2 - 8 °C, trong đồ bao gói kín, để nơi khô ráo, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Biểu hiện: Độc trên thần kinh, từ vật vã, mất điều hoà đến lên cơn co giật, hôn mê. Trong 4 trường hợp ngộ độc cấp ở trẻ em, không thấy rõ di chứng tồn thương thần kinh. Một người lớn đã uống liều 280 mg (4,1 mg/kg) trong 5 ngày, nhưng không có biểu hiện gì, ngoài giảm huyết cầu vừa phải và đã hồi phục trong vòng 30 ngày. Xét nghiệm thấy giảm các loại huyết cầu.

Xử trí: Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu.

Dùng các biện pháp cấp cứu, hỗ trợ chung. Nên gây nôn nếu bệnh nhân mới uống thuốc và hoàn toàn tỉnh táo. Có thể tiến hành rửa dạ dày nếu bệnh nhân hôn mê và có cơ động kinh. Có thể dùng than hoạt sau khi rửa dạ dày hoặc gây nôn. Phải làm huyết đồ ít nhất 3 lần mỗi tuần cho đến khi hết triệu chứng suy tụy, xử trí các triệu chứng phát sinh. Truyền các thành phần của máu nếu cần. Thảm tách máu không có kết quả.

CLORAMPHENICOL

Tên chung quốc tế: Chloramphenicol.

Mã ATC: J01B A01; D06AX02; D10AF03; G01AA05; S01AA01 S02AA01, S03AA08.

Loại thuốc: Kháng sinh.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén và nang 0,25 g cloramphenicol hay cloramphenicol palmitat.

Lọ 1,0 g cloramphenicol (dạng natri succinat) để pha tiêm.
Thuốc nhỏ mắt (5 ml, 10 ml) 0,4%, 0,5% cloramphenicol.
Tuýp 5 g mỡ tra mắt 1% cloramphenicol.
Mỡ hoặc kem bôi ngoài da 1%, 5% cloramphenicol.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cloramphenicol là kháng sinh, ban đầu được phân lập từ *Streptomyces venezuelae*, nay được sản xuất bằng phương pháp tổng hợp. Cloramphenicol thường có tác dụng kìm khuẩn, nhưng có thể diệt khuẩn ở nồng độ cao hoặc đối với những vi khuẩn nhạy cảm cao.

Cloramphenicol ức chế tổng hợp protein ở những vi khuẩn nhạy cảm bằng cách gắn vào tiểu thể 50S của ribosom. Thuốc có cùng vị trí tác dụng với erythromycin, clindamycin, lincomycin, oleandomycin và troleandomycin.

Cloramphenicol cũng ức chế tổng hợp protein ở những tế bào tăng sinh nhanh của động vật có vú; tác dụng gây ức chế tuy xương có hồi phục của cloramphenicol có thể là hậu quả của ức chế tổng hợp protein trong ty thể các tế bào tuy xương. Cloramphenicol có hoạt tính ức chế miễn dịch nếu cho dùng toàn thân trước khi kháng nguyên kích thích cơ thể; tuy vậy, đáp ứng kháng thể có thể không bị ảnh hưởng đáng kể khi dùng cloramphenicol sau kháng nguyên.

Phổ kháng khuẩn

Cloramphenicol có tác dụng trên nhiều chủng vi khuẩn, mặc dù trong phần lớn các trường hợp có thể tìm được kháng sinh ít độc tính hơn để thay thế.

Vi khuẩn Gram dương: Các tụ cầu Gram dương như *S. epidermidis*, một số chủng *S. aureus*, và các liên cầu như *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Viridans streptococci* nhạy cảm với thuốc; Tụ cầu khángmeticilin và *Enterococcus faecalis* thường kháng thuốc. Các trực khuẩn Gram dương như *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, và một số chủng ký khí như *Peptococcus* và *Peptostreptococcus* spp. thường nhạy cảm.

Vi khuẩn Gram âm: Cầu khuẩn Gram âm như *Neisseria meningitidis* và *N. gonorrhoeae* nhạy cảm cao; Các vi khuẩn Gram âm nhạy cảm khác bao gồm *Haemophilus influenzae* và một số chủng như *Bordetella pertussis*, *Brucella abortus*, *Campylobacter* spp., *Legionella pneumophila*, *Pasteurella*, *Vibrio* spp. Các chủng vi khuẩn họ Enterobacteriaceae có độ nhạy cảm rất khác nhau, nhiều chủng đã kháng mắc phải với cloramphenicol. *Pseudomonas aeruginosa* thường kháng thuốc, mặc dù *Burkholderia* spp. có thể nhạy cảm. Một số chủng Gram âm ký khí có thể nhạy cảm hoặc nhạy cảm trung gian, bao gồm *Bacteroides fragilis*, *Veillonella*, và *Fusobacterium* spp.

Các vi khuẩn nhạy cảm khác bao gồm *Actinomyces* spp., *Leptospira* spp., *Treponema pallidum*, *Chlamydiaceae*, *Mycoplasma* spp., và *Rickettsia* spp.

Cloramphenicol không có tác dụng trên nấm, protozoa và virus.

Kháng thuốc

Nhiều vi khuẩn có sự kháng thuốc cao với cloramphenicol ở Việt Nam; thuốc này gần như không có tác dụng đối với *Escherichia coli*, *Shigella flexneri*, *Enterobacter* spp., *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi*, *Streptococcus pneumoniae* và ít có tác dụng đối với *Streptococcus pyogenes*.

Dược động học

Cloramphenicol được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Cloramphenicol palmitat thủy phân trong đường tiêu hóa và được hấp thu dưới dạng cloramphenicol tự do. Ở người lớn khỏe mạnh, sau khi uống liều 1 g cloramphenicol, nồng độ đỉnh trung bình cloramphenicol trong huyết tương đạt khoảng 11 microgam/ml trong vòng 1 - 3 giờ. Ở người lớn khỏe mạnh uống liều 1 g cloramphenicol, cứ 6 giờ một

lần, tổng cộng 8 liều, nồng độ đỉnh trong huyết tương trung bình đạt khoảng 18 microgam/ml sau liều thứ 5 và trung bình đạt 8 - 14 microgam/ml trong 48 giờ.

Sau khi tiêm tĩnh mạch cloramphenicol natri succinat, có sự khác nhau đáng kể giữa các cá thể về nồng độ cloramphenicol trong huyết tương, tùy theo độ thanh thải của thận. Khi tiêm tĩnh mạch liều 1 g cloramphenicol natri succinat cho người lớn khỏe mạnh, nồng độ cloramphenicol trong huyết tương xê dịch trong khoảng 4,9 - 12 microgam/ml sau 1 giờ, và 0 - 5,9 microgam/ml sau 4 giờ. Sau khi dùng tại chỗ ở mắt, cloramphenicol được hấp thu vào thùy dịch. Những nghiên cứu ở người bệnh đục thủy tinh thể cho thấy mức độ hấp thu thay đổi theo dạng thuốc và số lần dùng thuốc. Nồng độ thuốc trong thùy dịch cao nhất khi dùng thuốc mỡ tra mắt cloramphenicol nhiều lần trong ngày.

Cloramphenicol phân bố rộng khắp trong phần lớn mô cơ thể và dịch, kể cả nước bọt, dịch cổ trướng, dịch màng phổi, hoạt dịch, thủy dịch và dịch kính. Nồng độ thuốc cao nhất trong gan và thận. Nồng độ trong dịch não - tuy bằng 21 - 50% nồng độ trong huyết tương ở người bệnh không bị viêm màng não và bằng 45 - 89% ở người bệnh bị viêm màng não. Cloramphenicol gắn kết khoảng 60% với protein huyết tương.

Nửa đời huyết tương của cloramphenicol ở người lớn có chức năng gan và thận bình thường là 1,5 - 4,1 giờ. Vì ở trẻ đẻ non và trẻ sơ sinh, khả năng liên hợp glucuronid và thải trừ thận chưa hoàn thiện nên những liều cloramphenicol thường dùng thích hợp với trẻ lớn lại có thể gây nồng độ thuốc trong huyết tương quá cao và kéo dài ở trẻ sơ sinh. Nửa đời huyết tương là 24 giờ hoặc dài hơn ở trẻ nhỏ 1 - 2 ngày tuổi, và khoảng 10 giờ ở trẻ nhỏ 10 - 16 ngày tuổi. Nửa đời huyết tương của cloramphenicol kéo dài ở người bệnh có chức năng gan suy giảm. Ở người bệnh có chức năng thận suy giảm, nửa đời huyết tương của cloramphenicol kéo dài không đáng kể.

Cloramphenicol bị khử hoạt chủ yếu ở gan do glucuronyl transferase. Ở người lớn có chức năng gan và thận bình thường, khoảng 68 - 99% một liều uống cloramphenicol thải trừ qua nước tiểu trong 3 ngày; 5 - 15% liều này thải trừ dưới dạng không đổi trong nước tiểu qua lọc cầu thận và phần còn lại thải trừ qua ống thận, dưới dạng những chất chuyển hóa không hoạt tính. Ở người lớn có chức năng thận và gan bình thường, sau khi tiêm tĩnh mạch cloramphenicol natri succinat, khoảng 30% liều bài tiết dưới dạng không đổi trong nước tiểu; tuy vậy, tỷ lệ liều bài tiết dưới dạng không đổi trong nước tiểu biến thiên đáng kể, trong phạm vi 6 - 80% ở trẻ sơ sinh và trẻ em. Một lượng nhỏ cloramphenicol dưới dạng không đổi bài tiết trong mật và phân sau khi uống thuốc.

Thảm sát phác mạc không ảnh hưởng đến nồng độ cloramphenicol trong huyết tương và thảm sát thận nhân tạo chỉ loại trừ một lượng thuốc nhỏ.

Chỉ định

Chỉ dùng cloramphenicol để điều trị những nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn nhạy cảm, khi những thuốc ít độc hơn không hiệu quả hoặc bị chống chỉ định.

Nhiễm khuẩn do Rickettsia:

Mặc dù các tetracyclin thường là thuốc lựa chọn để điều trị bệnh do Rickettsia tsutsugamushi hay gặp ở Việt Nam và vùng Đông Nam Á, bệnh sốt đốm (Rocky mountain spotted fever) do *Rickettsia rickettsii* và những nhiễm khuẩn khác do *Rickettsia*, cloramphenicol là thuốc lựa chọn đối với nhiễm khuẩn do *Rickettsia* khi không thể dùng tetracyclin. Có thể dùng cloramphenicol để điều trị nhiễm khuẩn do *Rickettsia* ở trẻ em dưới 8 tuổi và người mang thai, vì phải tránh dùng tetracyclin ở những người bệnh này; tuy vậy, phải cân nhắc giữa những tác dụng không mong muốn nghiêm trọng,

đôi khi gây tử vong của liệu pháp cloramphenicol, với nguy cơ của liệu pháp tetracyclin (ví dụ, sự biến màu của răng) ở những người bệnh này.

Bệnh thương hàn:

Hiện nay không còn dùng cloramphenicol trong điều trị bệnh thương hàn do *Salmonella typhi* (vì chỉ còn dưới 20% trường hợp nhạy cảm). Cephalosporin thế hệ 3 như ceftriaxon hoặc fluoroquinolon được dùng để điều trị bệnh thương hàn khi các vi khuẩn gây bệnh kháng ampicilin, cotrimoxazol và cloramphenicol. Có bằng chứng là khoảng 10% người bệnh dùng cloramphenicol để điều trị bệnh thương hàn trở thành những người mang *S. typhi* tạm thời hoặc lâu dài. Không dùng cloramphenicol để điều trị trường hợp mang mầm bệnh thương hàn.

Nhiễm khuẩn do *Haemophilus*:

Không nên dùng cloramphenicol làm thuốc chọn lựa đầu tiên để điều trị viêm màng não và những nhiễm khuẩn khác do *Haemophilus influenzae*, khi có thể dùng các kháng sinh khác có tác dụng, có khả năng khuếch tán vào dịch não tủy và ít độc hơn cloramphenicol (ví dụ một số cephalosporin thế hệ 3).

Những nhiễm khuẩn khác:

Tỷ lệ *S. pneumoniae* kháng cloramphenicol ở Việt Nam là 42%. Cloramphenicol không có tác dụng đối với *Ps. aeruginosa*, và không được dùng để điều trị nhiễm khuẩn do vi khuẩn này gây ra. Cloramphenicol được dùng tại chỗ để điều trị nhiễm khuẩn bề mặt ở mắt hoặc nhiễm khuẩn tai do những vi khuẩn nhạy cảm gây ra, dù thực tế là phần lớn những trường hợp này thường nhẹ và tự thuyên giảm. Đặc biệt, cloramphenicol được dùng tại chỗ kết hợp với corticosteroid trong một số trường hợp nhiễm khuẩn mắt. Tuy vậy, phải cân nhắc lợi ích của liệu pháp kết hợp này với sự giảm sức đề kháng đối với nhiễm khuẩn, nấm hoặc virus, và sự làm mất những dấu hiệu và triệu chứng của nhiễm khuẩn hoặc của phản ứng quá mẫn do corticosteroid.

Chú ý: Cloramphenicol dùng tại chỗ cũng có thể gây các phản ứng có hại nghiêm trọng do vậy cần tránh lạm dụng và tránh dùng dài ngày.

Không dùng thuốc này toàn thân để điều trị những nhiễm khuẩn thông thường, để dự phòng nhiễm khuẩn, hoặc khi không được chỉ định.

Trước khi bắt đầu liệu pháp cloramphenicol, cần lấy mẫu thích hợp để xác định vi khuẩn gây bệnh và thử nghiệm độ nhạy cảm *in vitro*. Có thể bắt đầu liệu pháp cloramphenicol trong khi chờ kết quả thử nghiệm độ nhạy cảm, nhưng phải ngừng thuốc khi thử nghiệm cho thấy vi khuẩn gây bệnh kháng cloramphenicol, hoặc nếu vi khuẩn nhạy cảm với những thuốc ít độc hơn.

Chống chỉ định

Chống chỉ định cloramphenicol đối với người bệnh có bệnh sùi quái mẩn và/hoặc phản ứng độc hại do thuốc.

Phụ nữ mang thai, phụ nữ cho con bú.

Loạn chuyển hóa porphyrin cấp.

Không được dùng cloramphenicol để điều trị những nhiễm khuẩn thông thường hoặc trong những trường hợp không được chỉ định, như cảm lạnh, cúm, nhiễm khuẩn họng; hoặc làm thuốc dự phòng nhiễm khuẩn.

Thận trọng

Những phản ứng nghiêm trọng, đôi khi gây tử vong, ở người bệnh dùng cloramphenicol đã được thông báo. Cần phải điều trị người bệnh dùng cloramphenicol tại bệnh viện để có thể thực hiện những xét nghiệm thích hợp và khám nghiệm lâm sàng.

Tác dụng trên huyết học: Một trong những phản ứng bất lợi nghiêm trọng nhất của cloramphenicol là ức chế tuy xương. Mặc dù hiếm,

thiếu máu không tái tạo, thiếu máu giảm sản, giảm tiêu cầu, và giảm bạch cầu hạt đã xảy ra cả trong hoặc sau khi điều trị ngắn hoặc kéo dài cloramphenicol. Có hai loại ức chế tuy xương: loại thứ nhất không phụ thuộc liều, ức chế tuy xương không thuận nghịch, dẫn đến thiếu máu không tái tạo với tỷ lệ tử vong là 50% hoặc cao hơn, chủ yếu do xuất huyết hoặc nhiễm trùng. Loại tác dụng bất lợi này có thể xảy ra ngay sau đơn liều cloramphenicol, nhưng thường gấp hơn sau khi ngừng cloramphenicol vài tuần đến vài tháng. Thường gặp giảm toàn thể bao máu ngoại vi, nhưng trong một vài trường hợp chỉ giảm một hoặc hai dòng tế bào máu (hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu). Loại ức chế tuy xương thứ hai phổ biến hơn và có phụ thuộc liều, thường hồi phục sau khi ngừng thuốc. Loại tác dụng bất lợi này được biểu hiện bởi thiếu máu, giảm hồng cầu lười, giảm bạch cầu, tăng nồng độ sắt trong huyết thanh, tăng dự trữ sắt huyết thanh. Loại tác dụng bất lợi này thường xảy ra khi nồng độ cloramphenicol trong huyết tương vượt quá 25 microgam/ml hoặc khi dùng cho người lớn với liều trên 4 g/ngày. Cần định kỳ kiểm tra công thức máu trong khi sử dụng cloramphenicol. Phải ngừng liệu pháp cloramphenicol nếu xảy ra giảm hồng cầu lười, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu, hoặc các triệu chứng huyết học bất thường khác được quy cho cloramphenicol. Không thể dựa vào những xét nghiệm máu ngoại vi để tiên đoán sự ức chế tuy xương không hồi phục và thiếu máu không tái tạo có xảy ra hay không.

Hội chứng xám: Hội chứng này có thể xảy ra khi dùng cloramphenicol trên trẻ sơ sinh thiếu tháng và trẻ sơ sinh, phần lớn các trường hợp gặp khi dùng thuốc ngay trong vòng 48 giờ đầu đời của trẻ. Hội chứng xám cũng có thể xảy ra ở trẻ đến 2 tuổi và ở những trẻ sinh ra bởi các bà mẹ đã sử dụng cloramphenicol trong giai đoạn cuối của thai kỳ hoặc khi chuyển dạ. Các triệu chứng của hội chứng xám thường xuất hiện 2 - 9 ngày sau khi bắt đầu điều trị cloramphenicol với các biểu hiện bỏ ăn, trướng bụng, có hoặc không có nôn, xanh tím tiến triển, trụy mạch có thể kèm theo rối loạn hô hấp, tử vong có thể xảy ra trong vòng vài giờ. Nếu ngừng sớm cloramphenicol ngay sau khi xuất hiện triệu chứng, tác dụng bất lợi này có thể đảo ngược và hồi phục hoàn toàn sau đó. Hội chứng xám là hậu quả của nồng độ thuốc quá cao do trẻ nhỏ không đủ khả năng liên hợp thuốc hoặc thải trừ thuốc dạng không liên hợp.

Tác dụng trên thần kinh: Viêm dây thần kinh thị giác, hiếm khi dẫn đến mù mắt, đã được báo cáo sau khi điều trị dài hạn cloramphenicol liều cao. Viêm dây thần kinh ngoại vi cũng đã xảy ra sau khi điều trị cloramphenicol lâu dài. Nếu xảy ra viêm dây thần kinh thị giác hoặc viêm dây thần kinh ngoại vi, nên dừng ngay lập tức cloramphenicol.

Thận trọng khác: Cũng như những kháng sinh khác, dùng cloramphenicol có thể dẫn đến sự sinh trưởng quá mức những vi khuẩn không nhạy cảm, kể cả nấm. Nếu xảy ra bội nhiễm, phải tiến hành liệu pháp thích hợp.

Phải dùng thận trọng cloramphenicol cho người bệnh suy giảm chức năng thận và/hoặc gan và giảm liều lượng theo tỷ lệ tương ứng.

Thời kỳ mang thai

Chưa xác định được sự an toàn của liệu pháp cloramphenicol đối với người mang thai. Cloramphenicol dễ dàng đi qua nhau thai, và nồng độ trong huyết tương thai nhi có thể bằng 30 - 80% nồng độ huyết tương đồng thời của mẹ. Không sử dụng cloramphenicol cho phụ nữ có thai, lưu ý nếu dùng cloramphenicol cho phụ nữ mang thai gần đến kỳ sinh nở hoặc trong khi chuyển dạ có thể gây hội chứng xám ở trẻ sơ sinh.

Thời kỳ cho con bú

Cloramphenicol được phân bố vào trong sữa. Không sử dụng cho phụ nữ đang cho con bú vì có thể gây suy tuy xương ở trẻ. Nồng độ thuốc trong sữa mẹ thường không đủ để gây hội chứng xám cho con.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Những tác dụng không mong muốn của cloramphenicol có thể rất nghiêm trọng, do đó phải tránh việc điều trị kéo dài hoặc nhắc lại. Tác dụng không mong muốn nghiêm trọng nhất là thiếu máu không tái tạo, không phục hồi do suy tuy xương, thường gây tử vong và có tần xuất khoảng 1 trong 10 000 ca điều trị. Đặc tính với tuy xương xảy ra dưới hai dạng: Phụ thuộc vào liều và không phụ thuộc vào liều. Những tác dụng không mong muốn về thần kinh phụ thuộc vào liều và đôi khi có thể phục hồi.

Thường gặp, ADR > 1/100

Da: Ngoại ban.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu và thiếu máu với giảm hồng cầu lười, tất cả có thể phục hồi.

Da: Mày đay.

Khác: Phản ứng quá mẫn.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Nhức đầu.

Máu: Mất bạch cầu hạt, giảm toàn thể huyết cầu, thiếu máu không tái tạo (với tỷ lệ 1/10 000 - 1/40 000).

Thần kinh: Viêm dây thần kinh thị giác, viêm da thần kinh ngoại biên, liệt cơ mắt, lú lẫn.

Khác: Hội chứng xám ở trẻ sơ sinh, và trẻ nhỏ dưới 2 tuần tuổi (đặc biệt nguy cơ ở liều cao).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải ngừng ngay cloramphenicol nếu xảy ra những tác dụng không mong muốn như giảm hồng cầu lười, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu, những triệu chứng huyết học bất thường khác có thể quy do cloramphenicol, hoặc viêm dây thần kinh thị giác hay ngoại biên.

Liều lượng và cách dùng

Dùng toàn thân:

Liều lượng được tính theo cloramphenicol base (1,7 g cloramphenicol palmitat và 1,4 g cloramphenicol natri succinat tương đương với 1 g cloramphenicol base).

Đường uống: Trẻ em uống 50 mg/kg thể trọng/ngày, chia thành 4 liều nhỏ.

Người lớn uống 1 - 2 g/ngày, chia làm 4 lần.

Do hiệu lực của cloramphenicol giảm nhiều và do nguy cơ độc máu cao nên hạn chế dùng dạng thuốc theo đường uống.

Thuốc tiêm: Cloramphenicol natri succinat được tiêm tĩnh mạch (TM). Để tiêm TM, cho 10 ml nước để pha loãng (ví dụ, nước vô khuẩn để tiêm, thuốc tiêm dextrose 5%) vào lọ chứa 1 g cloramphenicol để được dung dịch chứa 100 mg cloramphenicol trong 1 ml; tiêm TM liều thuốc nói trên trong thời gian ít nhất là 1 phút.

Liều tiêm TM cloramphenicol thường dùng đối với người lớn và trẻ em có chức năng thận và gan bình thường là 50 mg/kg mỗi ngày, chia thành những liều bằng nhau, cứ 6 giờ tiêm một lần. Trường hợp nhiễm khuẩn do vi khuẩn có mức độ kháng thuốc trung bình, ban đầu dùng liều 75 mg/kg mỗi ngày, rồi giảm liều xuống 50 mg/kg mỗi ngày trong thời gian sớm nhất có thể được.

Trong trường hợp không có thuốc khác thay thế, có thể dùng cloramphenicol cho trẻ sơ sinh đủ tháng và thiếu tháng dưới 2 tuần tuổi với liều 25 mg/kg/ngày chia làm 4 lần. Trẻ đủ tháng trên 2

tuần tuổi có thể dùng 50 mg/kg/ngày, chia làm 4 lần. Việc theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương là cần thiết để tránh ngộ độc.

Dùng tại chỗ

Nhiễm khuẩn mắt: Cloramphenicol succinat được dùng tại chỗ ở mắt dưới dạng dung dịch 0,16%, 0,25%, hoặc 0,5% hoặc thuốc mỡ 1%. Để điều trị nhiễm khuẩn bề mặt ở mắt, nhỏ 1 hoặc 2 giọt dung dịch tra mắt cloramphenicol, hoặc cho một lượng nhỏ thuốc mỡ tra mắt vào túi kết mạc dưới, cứ 3 - 6 giờ một lần, hoặc thường xuyên hơn nếu cần. Sau 48 giờ đầu, có thể tăng khoảng cách giữa các lần dùng thuốc. Cần tiếp tục điều trị ít nhất 48 giờ sau khi mắt có vẻ bình thường.

Nhiễm khuẩn tai: Cloramphenicol được dùng trong điều trị viêm tai ngoài do vi khuẩn, dưới dạng dung dịch nhỏ tai 5% hoặc 10%.

Tương tác thuốc

Cloramphenicol ức chế enzym cytochrom P₄₅₀ ở gan, là enzym chịu trách nhiệm về chuyển hóa của nhiều thuốc.

Cloramphenicol có thể tác động tới chuyển hóa của clorpropamid, dicumarol, phenytoin và tolbutamid do ức chế hoạt tính các men của microsom, và như vậy có thể kéo dài nửa đời huyết tương và làm tăng tác dụng của những thuốc này; do đó phải hiệu chỉnh một cách phù hợp liều lượng những thuốc này. Ngoài ra, cloramphenicol có thể kéo dài thời gian prothrombin ở người bệnh nhận liệu pháp chống đông vì tác động tới sự sản sinh vitamin K của vi khuẩn đường ruột.

Dùng đồng thời cloramphenicol và phenobarbital có thể dẫn đến giảm nồng độ thuốc kháng sinh trong huyết tương vì phenobarbital gây cảm ứng enzym cytochrom P₄₅₀ có khả năng phá hủy cloramphenicol.

Khi dùng đồng thời với những chế phẩm sắt, vitamin B₁₂ hoặc acid folic, cloramphenicol có thể làm chậm đáp ứng với những thuốc này. Do đó, nếu có thể được, nên tránh liệu pháp cloramphenicol ở người bệnh thiếu máu dùng chế phẩm sắt, vitamin B₁₂, hoặc acid folic. Vì rifampin gây cảm ứng những enzym của microsom cần cho chuyển hóa cloramphenicol, dùng đồng thời những thuốc này có thể dẫn đến giảm nồng độ cloramphenicol trong huyết tương. Nên tránh dùng đồng thời cloramphenicol với những thuốc có thể gây suy giảm tuy xương.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản bột cloramphenicol natri succinat vô khuẩn để tiêm ở nhiệt độ 15 - 25 °C.

Sau khi pha với nước vô khuẩn để tiêm, thuốc tiêm cloramphenicol natri succinat ổn định trong 30 ngày ở 15 - 25 °C. Không dùng dung dịch cloramphenicol succinat vẫn đục.

Quá liều và xử trí

Những triệu chứng quá liều gồm thiếu máu, nhiễm toan chuyển hóa, hạ thân nhiệt và hạ huyết áp. Điều trị triệu chứng sau khi rửa dạ dày.

Thông tin qui chế

Cloramphenicol 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

Agicloram; Cloramед; Cloraxin; Clornicol; Clorocid; Cloromycetin; Ivis Cloram; Mifanicol.

CLORAZEPAT

Tên chung quốc tế: Clorazepate.

Mã ATC: N05BA05.

Loại thuốc: Giải lo âu (an thần) nhóm benzodiazepin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén; nang dikali clorazepat: 3,75 mg; 7,5 mg và 15 mg;
Viên tác dụng kéo dài: 11,25 mg và 22,5 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Clorazepat là một benzodiazepin tác dụng kéo dài. Thuốc có tác dụng an thần, gây ngủ, giải lo âu, chống động kinh và giãn cơ, nhưng chủ yếu được dùng điều trị ngắn ngày trạng thái lo âu, hỗ trợ trong điều trị động kinh và hội chứng cai rượu. Nói chung, các benzodiazepin đều có tác dụng tương tự, nhưng sự khác nhau về dược động học có thể là yếu tố quan trọng để lựa chọn thuốc.

Cơ chế tác dụng: Giống các benzodiazepin khác, clorazepat có khả năng gắn đặc hiệu và có ái lực cao vào thụ thể benzodiazepin. Sau khi gắn vào thụ thể benzodiazepin, clorazepat làm tăng cường ái lực của GABA trên phức hợp thụ thể GABA - kênh Cl⁻ làm tăng tác dụng ức chế hệ TKTW.

Dược động học

Hấp thu: Hấp thu tốt theo đường uống. Thời gian bắt đầu có tác dụng: 1 - 2 giờ sau khi uống. Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 1 giờ.

Phân bố: Thuốc phân bố rộng khắp các mô, qua được hàng rào máu - não, nhau thai và sữa mẹ. Thuốc liên kết với protein huyết tương cao.

Chuyển hóa: Bản thân clorazepat là dạng chưa có hoạt tính. Khi uống, clorazepat nhanh chóng bị khử carboxyl ở vị trí acid của dãy dài tạo thành desmethyldiazepam (nordiazepam) là chất chuyển hóa có hoạt tính, chất này được hấp thu vào máu. Nồng độ trong huyết tương của nordiazepam tăng tỉ lệ với liều clorazepat và cho thấy có tích lũy vừa phải khi dùng thuốc nhắc lại. Tốc độ chuyển hóa của clorazepat thành desmethyldiazepam bị giảm khi pH dạ dày tăng. Thuốc tiếp tục được chuyển hóa ở gan tạo chất chuyển hóa oxazepam còn hoạt tính.

Thải trừ: Chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng liên hợp với acid glucuronic và acid sulfuric. Nửa đời thải trừ của desmethyldiazepam từ 48 - 96 giờ. Nửa đời thải trừ của oxazepam: 6 - 8 giờ.

Chỉ định

Trạng thái căng thẳng, lo âu (điều trị ngắn ngày).

Tình trạng kích động do cai rượu cấp.

Chóng co giật trong điều trị động kinh cục bộ.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với clorazepat hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc (có thể mẫn cảm chéo với các benzodiazepin khác).

Glôcôm góc đóng.

Phụ nữ mang thai.

Thận trọng

Không nên dùng thuốc cho bệnh nhi dưới 9 tuổi, người bệnh trầm cảm hoặc các rối loạn tâm thần khác. Sử dụng thận trọng với người cao tuổi, người suy kiệt, người bệnh suy gan (bao gồm cả người nghiện rượu), người bệnh suy thận. Các chất chuyển hóa còn hoạt tính với thời gian bán thải dài có thể gây tích lũy và gia tăng tác dụng không mong muốn. Sử dụng thận trọng với người bệnh mắc các bệnh hô hấp hoặc giảm phản xạ não. Tránh sử dụng cho người bệnh có tiền sử ngừng thở khi ngủ.

Thuốc gây ức chế TKTW (liên quan đến liều) do vậy gây buồn ngủ, chóng mặt, lú lẫn hoặc rối loạn điều phối, điều này làm giảm sút khả năng cả về mặt thể chất và tinh thần của người bệnh. Sử dụng thận trọng với người bệnh đang vận hành máy móc, tàu xe (những công việc cần sự tỉnh táo). Sử dụng thận trọng với người bệnh đang

dùng các thuốc ức chế thần kinh hoặc các thuốc ảnh hưởng đến thần kinh khác như rượu hoặc các thuốc an thần gây ngủ khác. Việc sử dụng benzodiazepin thường đi kèm với ngã hoặc chấn thương do vậy sử dụng thận trọng với những đối tượng có nguy cơ này cao (đặc biệt là người già).

Sử dụng thận trọng với người bệnh trầm cảm đặc biệt những người có nguy cơ tự sát. Sử dụng thận trọng với người bệnh có tiền sử lệ thuộc thuốc. Benzodiazepin thường gây lệ thuộc thuốc và xuất hiện các triệu chứng cai thuốc khi ngừng sử dụng hoặc giảm liều. Các triệu chứng cai thuốc cấp, bao gồm cả động kinh, xuất hiện sau khi sử dụng flumazenil cho người bệnh dùng benzodiazepin trong thời gian dài.

Benzodiazepin thường gây mất trí nhớ trong quá khứ (quên ngược chiều). Các trạng thái hưng phấn, kích động, hiếu động thái quá cũng được thông báo khi sử dụng benzodiazepin đặc biệt cho trẻ em/thanh thiếu niên hoặc người bệnh tâm thần.

Thời kỳ mang thai

Cũng như các benzodiazepin khác, thuốc qua được nhau thai vào thai nhi nên có thể gây tác hại đến bào thai như gây khuyết tật bẩm sinh, tăng bilirubin máu, ngạt thở, hạ thân nhiệt... Vì vậy, benzodiazepin nói chung và clorazepat nói riêng không nên dùng cho người mang thai, đặc biệt trong 3 tháng đầu.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc phân bố vào sữa mẹ và có thể gây ADR cho trẻ bú. Vì vậy, người đang nuôi con bú không nên dùng clorazepat. Nếu bắt buộc phải dùng thuốc thì không nên cho con bú trong thời gian dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR của clorazepat phụ thuộc vào liều dùng và chủ yếu liên quan đến tác dụng dược lý. ADR thường gặp nhất trên hệ TKTW.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tình trạng ngủ gà.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh: Nhức đầu, chóng mặt, giảm chú ý, mất điều hòa, giảm trí nhớ, lú lẫn, đặc biệt với người cao tuổi.

Cơ - xương: Yếu cơ, vận động mất điều phối.

Da: Phát ban.

Khác: Hạ huyết áp, rối loạn tiêu hóa, khô miệng, bí tiểu, run, rối loạn thị giác, rối loạn về máu, buồn nôn, nôn, táo bón, vàng da, tăng transaminase, nhìn mờ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Mất ngủ, kích thích, ban da, mệt mỏi, trầm cảm, rối loạn chức năng gan, thận.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR trên TKTW thường xảy ra trong những ngày đầu dùng thuốc và sẽ tự hết dần khi tiếp tục điều trị hoặc khi giảm liều. Các đối tượng người cao tuổi, già yếu, trẻ em, người suy gan hoặc albumin huyết tương thấp hay gặp ADR hơn. Vì vậy, các đối tượng này cần được điều trị khởi đầu với liều thấp, sau điều chỉnh dần theo đáp ứng của người bệnh.

Dùng clorazepat kéo dài có thể dẫn đến nghiện thuốc. Triệu chứng cai thuốc (co giật, run, cứng cơ bụng, toát mồ hôi) xảy ra khi ngừng thuốc đột ngột. Vì vậy, thông thường sau khi dùng thuốc liều cao và/hoặc kéo dài thì không nên ngừng thuốc đột ngột mà giảm liều dần dần. Để tránh nghiện thuốc, tốt nhất nên dùng liều thấp và dùng trong thời gian ngắn.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Thuốc uống, liều uống chia làm 1 - 4 lần mỗi ngày. Khi bắt đầu điều trị, không dùng viên uống giải phóng chậm. Liều

dùng phải điều chỉnh tùy theo từng người bệnh và phải dùng liều thấp nhất mà vẫn có hiệu lực (đặc biệt với người cao tuổi, suy nhược, có bệnh gan hoặc có albumin trong huyết thanh thấp) để tránh an thần, buồn ngủ quá. Tránh ngừng thuốc đột ngột ở người dùng thuốc kéo dài. Thời gian điều trị càng ngắn càng tốt. Phải thường xuyên đánh giá lại chỉ định, nhất là khi không còn triệu chứng. Nói chung toàn bộ thời gian điều trị, kể cả thời gian giảm liều dần không nên vượt quá 8 - 12 tuần đối với đa số trường hợp.

Liều lượng:

Trẻ em 9 - 12 tuổi:

Chóng co giật: Liều khởi đầu mỗi lần 3,75 - 7,5 mg, ngày 2 lần. Tăng dần liều theo tuần (mỗi tuần tăng 3,75 mg) nhưng không quá 60 mg/ngày, chia 2 - 3 lần trong ngày.

Trẻ em > 12 tuổi và người lớn:

Chóng co giật: Liều khởi đầu 7,5 mg/lần, ngày 2 - 3 lần. Tăng dần liều theo tuần (mỗi tuần tăng 7,5 mg) nhưng không quá 90 mg/ngày.

Người lớn:

Giải lo âu: Viên nén mỗi lần uống 7,5 - 15 mg, ngày 2 - 4 lần hoặc viên nén tác dụng kéo dài hàm lượng 11,25 và 22,5 mg, ngày uống 1 viên vào giờ đi ngủ.

Hội chứng cai rượu: Ngày đầu tiên, khởi đầu dùng liều 30 mg, sau đó 15 mg, ngày 2 - 4 lần; liều tối đa 90 mg/ngày. Các ngày tiếp theo dùng liều giảm dần.

Tương tác thuốc

Các tương tác làm tăng tác dụng:

Clorazepat làm tăng tác dụng và độc tính của: clozapin, phenytoin và các thuốc ức chế TKTW khác.

Các thuốc làm tăng tác dụng của clorazepat gồm: Các thuốc chống nám (dẫn xuất azol điều trị toàn thân như fluconazol); các thuốc chẹn kênh calci; cimetidin; các chất ức chế enzym CYP3A, aprepitant, dasatinib, disulfiram, fosaprepitant, isoniazid; kháng sinh macrolid; nefazodon; thuốc tránh thai đường uống (hoạt chất estrogen); thuốc tránh thai đường uống (hoạt chất progestin); các chất ức chế protease; các thuốc ức chế bom proton; các thuốc ức chế chọn lọc thu hồi serotonin, ritonavir, saquinavir, fosamprenavir.

Các tương tác làm giảm tác dụng:

Các thuốc làm giảm tác dụng của clorazepat: Carbamazepin; các chất cảm ứng mạnh enzym CYP3A4; deferasirox; dẫn chất của rifamycin; dẫn chất của theophyllin; yohimbine, tocilizumab.

Ngoài ra clorazepat còn tương tác với rượu, thức ăn hoặc các thuốc có nguồn gốc thảo dược: Khi dùng cùng với rượu clorazepat có thể làm tăng nguy cơ ức chế TKTW vì vậy tránh uống rượu trong thời gian dùng thuốc.

Nước ép bưởi làm tăng nồng độ clorazepat trong huyết thanh, tăng độc tính của thuốc.

Độ ổn định và bảo quản

Clorazepat không bền trong nước và bị phân hủy khi gấp ẩm tạo ra chất khí carbon dioxyd. Vì vậy, nên bảo quản ở nhiệt độ từ 20 - 25 °C trong lọ nút kín tránh ẩm và ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Dùng quá liều clorazepat thường gây các triệu chứng buồn ngủ, buồn nôn, nôn, suy hô hấp, hôn mê.

Xử trí quá liều clorazepat cũng tuân theo nguyên tắc chung như khi quá liều các thuốc ức chế thần kinh trung ương. Nếu mới uống thuốc cần dùng các biện pháp gây nôn, rửa ruột, cho uống than hoạt. Theo dõi hô hấp, tim mạch và huyết áp để có các biện pháp điều trị triệu chứng và hỗ trợ thích hợp. Có thể dùng chất đối kháng là flumazenil để hủy tác dụng của clorazepat. Khi dùng

flumazenil cũng phải theo dõi người bệnh để tránh tai biến.

Thông tin qui chế

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

Thuốc hướng tâm thần.

Tên thương mại

Tranxene.

CLORHEXIDIN

Tên chung quốc tế: Chlorhexidine.

Mã ATC: A01AB03, B05CA02, D08AC02, R02AA05, S01AX09, S02AA09, S03AA04, D09AA12.

Loại thuốc: Thuốc sát khuẩn và khử khuẩn.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch sát trùng ngoài da: Băng gạc cầm thuốc 20%; gạc cầm (bão hòa dung dịch) 0,5% với isopropyl alcol 70% (lau tay); dung dịch 0,5% với isopropyl alcol 70% (rửa tay); dung dịch 1% với alcol 61% (sát khuẩn bàn tay); dung dịch 2% (làm sạch da), dung dịch 4% (sát khuẩn bàn tay trước khi phẫu thuật); dung dịch 4% (làm sạch da).

Sát khuẩn răng miệng: Dung dịch súc miệng: 0,12%; 0,1 - 0,2%; khí dung, gel 1%; viên tác dụng kéo dài: 2,5 mg để đặt vào túi lợi quanh răng.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Clorhexidin, một bisbiguanid sát khuẩn và khử khuẩn, có hiệu quả trên phạm vi rộng đối với các vi khuẩn Gram dương và Gram âm, men, nấm da và các virus ura lipid. Hiệu quả của thuốc đối với vi khuẩn Gram dương tốt hơn so với Gram âm. Thuốc ít nhạy cảm đối với *Pseudomonas* và *Proteus*, gần như không có hiệu quả với *Mycobacteria*. Thuốc không có hoạt tính trên các bào tử vi khuẩn trừ khi ở nhiệt độ cao và có hoạt tính mạnh nhất ở môi trường trung tính hoặc acid nhẹ (pH 5,5 - 7). Kết hợp clorhexidin với cetrimid hoặc dung dịch còn làm tăng hiệu quả điều trị.

Cơ chế tác dụng: Clorhexidin là một cation, hoạt tính kháng khuẩn của thuốc là do lực hút giữa clorhexidin mang điện tích dương và màng tế bào vi khuẩn mang điện tích âm. Clorhexidin bị hút bám trên bề mặt tế bào các vi khuẩn nhạy cảm thành một phức chất bền vững có chứa phosphat. Phức chất này phá vỡ toàn bộ màng tế bào vi khuẩn. Ở nồng độ thấp, thuốc có tác dụng kìm khuẩn. Ở nồng độ cao, thuốc diệt khuẩn không hồi phục. Không giống như các chất khử khuẩn chứa iod, hoạt tính kháng nhiễm của clorhexidin không bị giảm khi có các chất hữu cơ như máu. Khi dùng tại chỗ (như trên da, khoang miệng), clorhexidin có tác dụng kháng nhiễm kéo dài, ngăn cản vi khuẩn nhạy cảm tăng trưởng trở lại.

Dược động học

Clorhexidin hấp thu kém qua niêm mạc đường tiêu hóa và hấp thu kém sau khi bôi ở da. Sau khi cho thuốc vào âm đạo, một lượng nhỏ hấp thu toàn thân.

Sau khi dùng thuốc tại chỗ ở da nguyên vẹn, thuốc hấp thu vào các lớp ngoài da và có tác dụng kháng khuẩn kéo dài. 93% thuốc (clorhexidin gluconat gắn phông xạ) vẫn còn thấy ở da không băng kín sau 5 giờ. Mức độ hấp thu thuốc toàn thân được đánh giá sau khi bôi trên da clorhexidin gluconat phông xạ (dưới dạng chất làm sạch da 4% hoặc dung dịch 5%) ở da người khỏe mạnh (bôi thuốc 1 lần) và để lại trên da trong 3 giờ, sau đó tìm thấy khoảng 96 - 98% chất phông xạ ở da, không có chất phông xạ ở máu hoặc nước tiểu và khoảng 0,007% liều đã tìm thấy ở phân. Khi tắm cho một số

trẻ nhỏ bằng chất làm sạch clorhexidin 4% hoặc dùng dung dịch clorhexidin 1% trong alcool để chăm sóc rốn cho trẻ đẻ non, thấy có nồng độ thấp thuốc trong máu. Dung dịch 1% trong alcohol, khi chăm sóc rốn cho trẻ sơ sinh đủ tháng, không thấy thuốc trong máu. Ở người mang thai, dùng dung dịch 2% thuốc để rửa âm đạo trong khi chuyển dạ, nồng độ clorhexidin phát hiện trong máu dao động từ 0,01 - 0,083 microgam/ml ở khoảng 33% người bệnh.

Phân bố: Chưa biết rõ thuốc có qua nhau thai và vào sữa mẹ không.

Thái trù: Sau khi bôi ngoài da, lượng thuốc được hấp thu vào cơ thể phần lớn được đào thải qua phân dưới dạng không biến đổi.

Chỉ định

Chuẩn bị trước khi phẫu thuật: Sát khuẩn bàn tay cho phẫu thuật viên; chuẩn bị vùng da người bệnh trước khi phẫu thuật (kể cả khuỷu tay); vệ sinh bàn tay nhân viên y tế; chuẩn bị vị trí đặt ống cathete và chăm sóc sau khi đặt.

Sát khuẩn vết thương tại chỗ: Làm sạch vết thương nồng ngoài da và toàn thân.

Khử khuẩn khoang miệng: Vệ sinh răng miệng; điều trị viêm lợi; phòng sâu răng.

Chống chỉ định

Có tiền sử quá mẫn với clorhexidin và các thành phần của thuốc.

Không dùng clorhexidin vào não, màng não, các mô dễ nhạy cảm và tai giữa. Thuốc có thể gây điếc nếu nhỏ vào tai giữa.

Thận trọng

Dung dịch súc miệng:

Thông báo cho người bệnh dung dịch súc miệng clorhexidin gluconat có thể làm răng, lưỡi bẩn màu, nhưng không ảnh hưởng gì đến sức khỏe và có thể làm mất màu bằng các kỹ thuật chuyên khoa thông thường. Thuốc có thể làm thay đổi vị giác đặc biệt với kẹo, vị mặn và chua, vị đắng ít tác động.

Dung dịch súc miệng chưa rõ tác dụng với chu nha viêm, nhưng vì dung dịch súc miệng không thể vào sâu được các túi quanh răng, nên thường không có tác dụng đối với chu nha viêm nặng, lâu ngày. Khi dùng dung dịch súc miệng, làm tăng sỏi trên lợi. Nhà sản xuất khuyến cáo phải lấy chất lỏng dạng của sỏi cách nhau không quá 6 tháng.

Viên thuốc nhỏ (chip) đặt vào túi lợi quanh răng: Điều trị các túi áp-xe cấp quanh răng bằng viên thuốc nhỏ (chip) cho tới nay chưa được nghiên cứu, nhà sản xuất không khuyến cáo dùng. Cần thông báo cho người bệnh tránh dùng chỉ vệ sinh răng ở vị trí đặt viên thuốc trong 10 ngày sau khi đặt vì sỏi chỉ có thể làm rơi viên thuốc. Nếu rơi, phải thông báo ngay cho thầy thuốc. Trong tuần đầu sau khi đặt thuốc, có thể thấy độ nhạy cảm nhẹ hoặc vừa là bình thường, nhưng nếu thấy đau, sưng hoặc các triệu chứng khác, phải thông báo cho thầy thuốc.

Dung dịch sát khuẩn:

Tránh thuốc tiếp xúc với mắt, trừ khi đó là dung dịch loãng chuyên dùng cho mắt. Clorhexidin có thể gây kích ứng mắt, nếu lỡ chạm vào mắt phải rửa mắt ngay lập tức bằng nước và giữ mi mắt cách xa nhau trong ít nhất 15 phút.

Dung dịch sát trùng da 2% hoặc 4% không nên dùng để sát trùng da trước khi phẫu thuật ở mặt và đầu.

Đối với niêm mạc và vết thương hở cần thận trọng, chỉ dùng sát khuẩn trên bề mặt vết thương ở nồng độ thấp nhất (0,05%) để giảm nguy cơ sốc phản vệ.

Để tránh tẩm tay trẻ em và xa nơi có lửa hoặc tia lửa điện.

Bom và kim tiêm ngâm trong dung dịch clorhexidin cần được rửa kỹ với nước muối hoặc nước vô khuẩn trước khi dùng.

Thời kỳ mang thai

Không thấy có tác dụng có hại ở trẻ sơ sinh, thậm chí dùng cho mẹ nhiều trong khi đẻ. Chỉ một lượng rất nhỏ clorhexidin xâm nhập

được vào tuần hoàn của mẹ nên chắc chắn vào thai cũng ít. Dù sao, trong 3 tháng đầu của thai kỳ, cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Sự có mặt của clorhexidin trong sữa mẹ có thể không có ý nghĩa lâm sàng, vì chỉ một lượng rất nhỏ hấp thu được vào tuần hoàn của mẹ sau khi rửa âm đạo. Cần chú ý là nồng độ sữa mẹ cần phải rửa với nước thật sạch, nếu đã bôi clorhexidin vào đó để khử khuẩn, mặc dù hấp thu của thuốc qua đường tiêu hóa rất kém.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các phản ứng mẫn cảm da có thể xảy ra trong điều trị viêm da tiếp xúc. Phản ứng mẫn cảm nặng hiếm khi xảy ra khi sử dụng clorhexidin tại chỗ. Dung dịch nồng độ cao có thể gây kích ứng kết mạc và các mô nhạy cảm khác.

Clorhexidin gây ra màu nâu ở lưỡi và răng, nhưng hồi phục sau khi ngừng điều trị. Có thể gây tê lưỡi. Có thể xảy ra rối loạn vị giác tạm thời và cảm giác nóng rất ở lưỡi khi mới dùng thuốc.

Mũi: Có thể xảy ra giảm khứu giác tạm thời.

Mắt: Đã có trường hợp bị hỏng giác mạc khi dùng clorhexidin gluconat để khử trùng trước khi phẫu thuật da mặt và có thể gây hỏng nghiêm trọng giác mạc trong khi dùng dung dịch clorhexidin để rửa mắt. Một số tác dụng có hại khác như teo móng mắt, viêm loét kết mạc, giác mạc.

Đã có trường hợp bong niêm mạc miệng và đôi khi sưng tuyền mang tai khi dùng dung dịch súc miệng. Nếu xảy ra bong niêm mạc, phải pha loãng gấp đôi dung dịch súc miệng với nước.

Đặt viên thuốc nhỏ (chip) vào túi lợi quanh răng có thể gây đau răng, gây răng, lung lay răng.

Phản ứng mẫn cảm cấp tính có thể xảy ra khi tiệt trùng phẫu thuật. Triệu chứng xuất hiện 15 - 45 phút sau khi bắt đầu phẫu thuật bao gồm giảm huyết áp, mày đay, mạch nhanh, co thắt phế quản, có thể gây sốc, trụy mạch, ngừng tim.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Chóng mặt.

Tuần hoàn: Nhịp tim nhanh.

Tiêu hóa: Khô miệng.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Da: Phản ứng mẫn cảm, kích ứng da.

Toàn thân: Viêm miệng, các phản ứng dị ứng.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Sốc phản vệ, viêm tuyền mang tai.

Da: Mày đay, dị ứng da.

Hô hấp: Viêm đường hô hấp trên, viêm xoang, viêm phế quản, hen.

Toàn thân: Triệu chứng giống cúm, viêm họng, viêm mũi, đau đầu, đau lưng, đau khớp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Hậu quả chính của việc nuốt phải thuốc là gây kích ứng và nhiễm độc, nhưng rất hiếm khi xảy ra. Tuy nhiên, để tránh nguy cơ kích ứng nên uống một lượng nhỏ sữa hoặc nước trước khi dùng thuốc bằng đường miệng. Trường hợp cấp tính, nên rửa dạ dày và dùng thuốc chống dị ứng.

Các phản ứng không mong muốn thường nhẹ và hồi phục. Nếu có phản ứng nặng (sốc phản vệ) phải điều trị chống sốc.

Liều lượng và cách dùng

Chỉ dùng tại chỗ.

Chuẩn bị vùng phẫu thuật: Dung dịch clorhexidin gluconat 2 - 4%: Bôi tùy ý dung dịch lên vị trí rách và dùng gạc lau ít nhất 2 phút. Sau đó lau khô bằng 1 khăn vô khuẩn. Có thể lặp lại thêm 2 phút và sau đó lại lau khô bằng khăn vô khuẩn.

Sát khuẩn bàn tay cho phẫu thuật viên: Dung dịch clorhexidin

gluconat 2 - 4%: 5 ml dung dịch, cọ trong 3 phút và rửa sạch, rửa thêm 3 phút nữa.

Vệ sinh bàn tay cho nhân viên y tế: Dung dịch clorhexidin gluconat 2 - 4%: Rửa tay bằng nước âm, dùng khoảng 5 ml dung dịch, xoa nỗi bọt và rửa sạch trong 15 giây. Dung dịch 0,5 - 1%: Bàn tay phải sạch và khô, dùng 5ml dung dịch 0,5% hoặc 2ml dung dịch 1%, cọ bàn tay mạnh cho tới khi khô (15 giây), không dùng khăn lau khô.

Làm sạch vết thương nồng ở da và toàn thân: Dung dịch clorhexidin gluconat 2 - 4%: Phải làm sạch vùng da cần làm sạch bằng nhiều nước trước khi bôi dung dịch. Bôi một lượng tối thiểu thuốc lên da hoặc vết thương, rửa nhẹ nhàng và sau đó rửa sạch thật kỹ.

Chuẩn bị vị trí đặt ống cathete: Dùng dung dịch 2%, để cho khô trước khi đặt ống cathete.

Viêm lợi: Người lớn: Súc miệng dung dịch clorhexidin gluconat 0,12%, ngày 2 lần, mỗi lần 15 ml trong 30 giây (sáng và chiều sau khi đánh răng).

Nha chu viêm: Người lớn: Một viên tác dụng kéo dài (chip) 2,5 mg clorhexidin gluconat để đặt dưới lợi (vào túi lợi quanh răng) do thầy thuốc chuyên khoa đặt sâu 5 mm hoặc hơn. Nhà sản xuất cho rằng có thể đặt tới 8 viên thuốc mỗi lần đến khám. Cách 3 tháng lại đặt 1 viên thuốc mới. Nếu các túi quanh răng không đáp ứng với điều trị trong vòng 9 - 12 tháng, phải chuyển phương pháp điều trị (như điều trị phối hợp, phẫu thuật).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng. Tránh ánh sáng.

Dung dịch muối của clorhexidin trong nước có thể bị nhiễm khuẩn. Để giảm nguy cơ này, phải dùng chế phẩm đã tiệt khuẩn; khi cần, phải pha ngay trước khi dùng theo nồng độ yêu cầu và phải có biện pháp thích hợp để phòng ngừa bị nhiễm khuẩn trong khi bảo quản hoặc pha loãng.

Tương kỵ

Các muối clorhexidin tương kỵ với xà phòng và các chất anion khác, và với tất cả các chất dùng để ổn định dịch treo như các alginat và gôm tragacanth, bột không tan như kaolin, bột kết hợp của calci, magnesi và kẽm. Clorhexidin acetat tương kỵ với kali iodid. Clorhexidin có thể bị trung hòa bởi nước cứng. Thuốc đánh răng có thể chứa chất điện hoạt anionic như natri laurylsulfat, làm giảm tác dụng sát khuẩn của clohexidin vì vậy phải dùng cách nhau ít nhất 30 phút.

Ở nồng độ 0,05%, các muối clorhexidin tương kỵ với các borat, bicarbonat, carbonat, clorid, citrat, nitrat, phosphat và sulfat, tạo thành các muối có độ tan thấp và có thể kết tủa. Pha loãng ở nồng độ 0,01% hoặc loãng hơn, các muối này thường tan. Trong nước cứng các muối có thể trở thành không tan. Các muối clorhexidin bị mất hoạt tính khi có các sợi trong dung dịch.

Vài vóc đã tiếp xúc với dung dịch clorhexidin có thể chuyển thành màu nâu nếu đem tẩy trắng bằng hypoclorit. Khi đó cần tẩy thay thế hypoclorit bằng cách tẩy với peroxid (nước oxy già).

Clorhexidin tương hợp với một số chất. Ví dụ clorhexidin thường được phối hợp với thuốc tê như tetracain, lidocain; với các thuốc khử khuẩn hoặc sát khuẩn khác như cetrimid, cloresol, hexamidin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng:

Nếu thuốc hấp thu quá mức qua niêm mạc miệng hoặc niêm mạc âm đạo, có thể xảy ra quá liều và gây tác dụng có hại trên thần kinh và tim mạch.

Nếu không may uống hoặc tiêm phải clorhexidin, có thể xảy ra tan máu.

Trẻ sơ sinh bú mẹ đang dùng thuốc xịt tại chỗ để phòng viêm vú, có biểu hiện nhiều đợt xanh tím, tim đập chậm.

Xử trí:

Nếu tan máu, có thể phải truyền máu. Một số nhà sản xuất khuyến cáo rửa dạ dày cấp bằng sữa, lòng trắng trứng, gelatin hoặc một ít xà phòng sau khi uống nhầm. Tuy vậy, một số thận trọng chống lại rửa dạ dày vì sợ vỡ thủng các vùng loét và khuyến cáo cho ăn sữa. Chưa có số liệu về lợi ích dùng than hoạt, thuốc tẩy hoặc thẩm phân máu khi quá liều clorhexidin. Tuy vậy, do có nhiều chế phẩm clorhexidin gluconat chứa alcol, thẩm phân máu hoặc màng bụng có thể thích hợp sau quá liều nặng.

Nếu clorhexidin gluconat tiếp xúc với mắt, phải rửa mắt bằng nước sạch, giữ mi mắt cách xa nhau trong ít nhất 15 phút.

Thông tin qui chế

Clorhexidin digluconat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Tên thương mại

Cleangum.

CLORMETHIN HYDROCLORID (Meclorethamin hydrochlorid)

Tên chung quốc tế: Chlormethine hydrochloride.
Mechlorethamin hydrochloride

Mã ATC: L01AA05.

Loại thuốc: Thuốc chữa ung thư, loại alkyl hóa, nhóm mustard.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc bột pha tiêm: Lọ 10 mg, dạng muối hydroclorid tiêm tĩnh mạch (ống dung môi đóng kèm).

Thuốc mỡ dùng ngoài: 0,01% hoặc 0,02%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Clormethin hoặc meclorethamin là một thuốc alkyl hoá, có tác dụng không đặc hiệu đến các pha của chu kỳ phân chia tế bào. Trong cơ thể, clormethin chuyển thành ion ethylenimmoni. Ion này alkyl hóa hoặc liên kết với nhiều cấu trúc phân tử trong tế bào. Chúng liên kết chéo với các sợi của phân tử DNA và RNA, nên ức chế sự tổng hợp protein, ngăn cản sự sao chép tế bào nói chung, trong đó có tế bào ung thư.

Dược động học

Dược động học của clormethin chưa được nghiên cứu đầy đủ. Khi tiêm tĩnh mạch, clormethin chuyển hóa nhanh thành ion ethylenimmoni và gây ra tác dụng nhanh. Khi tiêm vào các khoang thanh mạc, clormethin hấp thu không hoàn toàn vào tuần hoàn là do dịch cơ thể và mô làm mất hoạt tính clormethin.

Clormethin có hấp thu khi uống, nhưng gây kích ứng mạnh đường tiêu hóa, nên thường dùng đường tiêm hoặc bôi ngoài.

Nửa đời trong huyết tương ít hơn 1 phút.

Clormethin được thải trừ qua thận dưới dạng các chất chuyển hóa (50 %, trong vòng 24 giờ). Chỉ khoảng dưới 0,01% ở dạng thuốc chưa bị chuyển hóa.

Chỉ định

Bệnh Hodgkin, u lympho không Hodgkin, u sùi dạng nấm.

Chống chỉ định

Suy tủy xương nặng.

Nhiễm khuẩn cấp nặng.

Mẫn cảm với thuốc.

Chống chỉ định tương đối:

Cần cân nhắc giữa nguy cơ và lợi ích trong các trường hợp sau:

Có biểu hiện suy tủy; nhiễm khuẩn.

Bệnh zona, thủy đậu đang bị hoặc mới khỏi.

Bệnh gút, sỏi thận do acid uric.

Người bệnh đang dùng thuốc độc tố bào hoặc đang được xạ trị.

Người bệnh mang thai.

Thận trọng

Thuốc rất độc và rất kích ứng, dễ gây phồng rộp da khi tiếp xúc với da hoặc niêm mạc, nên người sử dụng phải được huấn luyện. Tránh để thuốc tiếp xúc với mắt.

Thuốc rất dễ gây nôn nãng, nhất là khi dùng liều cao, vì vậy nên cho thuốc chống nôn trước khi tiêm thuốc.

Thuốc gây suy tụy, nên trước và trong khi điều trị phải làm huyết đồ theo dõi. Thuốc làm giảm tiêu cầu, dễ gây ra xuất huyết; vì vậy, tránh gây chảy máu khi đánh răng, cạo râu, tránh dùng các vật sắc nhọn gây chảy máu, tránh các vận động có thể gây ra bầm tím. Thuốc làm tăng acid uric huyết, cần uống nước đầy đủ và cho dự phòng allopurinol 2 - 3 ngày trước và suốt trong thời kỳ điều trị, nhất là khi điều trị u lympho khi kích thước hạch lớn, để tránh tăng acid uric huyết, gây sỏi thận.

Thuốc làm giảm miễn dịch, nên người bệnh không được tiếp xúc với người bị thủy đậu, zona, hoặc không tiêm phòng vắc xin virus sởi.

Nước tiểu người bệnh trong vòng 48 giờ sau khi dùng thuốc cũng gây kích ứng da và niêm mạc; vì vậy, phải mặc quần áo phòng hộ và quần áo thay ra phải xử lý riêng.

Thuốc rất kích ứng với các mô, do vậy không nên dùng đường tiêm bắp, dưới da và đường uống.

Thời kỳ mang thai

Clormethin có thể gây quái thai, gây biến chứng và gây ung thư cho thai, đặc biệt là 3 tháng đầu của thai kỳ. 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 đủ thông tin về thuốc có bài tiết vào sữa không nhưng do thuốc có thể gây biến chứng và ung thư, nên nếu mẹ sử dụng thuốc thì không được cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp, ADR > 10/100

Tiêu hoá: Buồn nôn và nôn xảy ra ở 90% người bệnh sau khi tiêm thuốc được 1 - 3 giờ. Nôn giảm sau 8 giờ, còn buồn nôn kéo dài đến 24 giờ.

Sinh dục: Thuốc ức chế tuyến sinh dục; ở nữ, tuổi sinh sản rút ngắn do mãn kinh sớm hoặc vô kinh; ở nam, gây vô tinh trùng, nên dẫn đến vô sinh. Tai biến này có liên quan đến liều dùng và thời gian dùng thuốc.

Máu: Suy tụy xương nên thiếu máu, giảm tiêu cầu gây ra xuất huyết, giảm lympho bào, thường xảy ra trong vòng 24 giờ sau liều dùng đầu tiên, giảm bạch cầu hạt xảy ra trong vòng 6 - 8 ngày sau khi dùng thuốc, kéo dài 10 ngày đến 3 tuần; thường phải sau 4 tuần, các thông số huyết học mới phục hồi. Ung thư bạch cầu thứ phát. Dùng liều cao hơn 400 microgam/kg đã có trường hợp tử vong.

Da: Ngứa, ban da, rát sần, nhiều nốt chấm đỏ trên da. Đau ở chỗ tiêm có thể kéo dài 4 - 6 tuần.

Tai: Chóng mặt, ù tai, giảm thính lực, có khi điếc.

Nhiễm khuẩn: Do ức chế miễn dịch và giảm bạch cầu đa nhân.

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Huyết học: Tăng acid uric huyết gây sỏi thận, tăng hoạt độ acid isocitric dehydrogenase, giảm cholinesterase.

Thận: Sỏi thận do tăng acid uric huyết.

Cơ - xương: Đau khớp, đau thắt lung, đau sườn, sưng chân, yếu

cơ xương.

Mạch: Chứng huyết khối, viêm tĩnh mạch huyết khối, tràn máu thoát mạch, hoại tử mô và tróc da. Xảy ra nhiều hơn, nếu dùng thuốc nồng độ cao.

Tiêu hoá: Chán ăn, có vị kim loại, ỉa chảy.

Thần kinh: Lú lẫn, buồn ngủ, nhức đầu, ảo giác, tê liệt chi dưới, run.

U ác tính thứ phát.

Tóc: Rụng tóc.

Khác: Quá mẫn, sóc phản vệ, chảy nước mắt, toát mồ hôi.

Ít gặp, ADR < 1/100

Huyết học: Thiếu máu tan máu.

Hô hấp: Hơi thở ngắn, thở khò khè.

Gan: Độc gan gây vàng mắt, vàng da.

Tiêu hoá: Loét đường tiêu hóa, phân đen màu hắc in.

Thần kinh ngoại vi: Tê cổng, đau nhói dây thần kinh; nóng bừng chân, tay, mặt.

Khác: Hôn mê, tăng áp lực nội sọ.

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, enzym, nồng độ acid uric, 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; dùng thuốc an thần như barbiturat, clorpromazin. Nếu dùng thuốc an thần thì nên dùng vào buổi tối.

Tai biến nghiêm trọng nhất ảnh hưởng đến sức khoẻ người bệnh và cũng là nhân tố chính để xem xét có nên dùng thuốc tiếp hay không là suy tụy làm giảm các huyêt cầu. Nếu tai biến nặng, phải truyền máu, hoặc truyền loại huyêt cầu bị suy giảm nghiêm trọng nhất như bạch cầu hay tiểu cầu, tùy kết quả xét nghiệm. Chỉ dùng lại clormethin khi các thông số huyết học đã phục hồi.

Nồng độ acid uric trong máu cao và bệnh thận do acid uric có thể phòng ngừa bằng cách bù nhiều nước và nếu cần, dùng allopurinol. Kiểm hóa nước tiểu cũng cần thiết khi nồng độ acid uric trong máu cao.

Clormethin là một thuốc rất độc, dễ gây phồng rộp, loét da và niêm mạc; tay đánh thuốc, nếu cho vào mũi sẽ bị loét mũi; thuốc bắn vào mắt có thể bị mù. Khi lỡ để thuốc vào da hoặc niêm mạc, phải tưới nhiều nước ít nhất trong 15 phút vào vùng có thuốc, sau đó tưới dung dịch natri thiosulfat 2%. Nếu thuốc vào mắt, phải rửa bằng dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dung dịch muối rửa mắt; nếu không đỡ, phải đưa đến chuyên khoa mắt.

Tiêm thuốc ra ngoài mạch sẽ gây kích ứng mạnh, sinh vảy hoặc hoại tử. Nếu thuốc ra ngoài mạch, phải thấm bằng dung dịch natri thiosulfat đậm đặc 4%, lidocain 1% và đắp nước đá, luân phiên nhau nhiều lần trong 6 - 12 giờ.

Liều lượng và cách dùng

Phải có thầy 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.

Liều dùng, phác đồ điều trị và đường dùng phải tùy theo bệnh tật, đáp ứng điều trị và tai biến. Nếu tính liều theo cân nặng, phải chú ý đến người tăng cân do phù, cở trưởng, giữ nước.

Bệnh Hodgkin, u lympho không Hodgkin

Để chữa các trường hợp này, nếu dùng clormethin đơn trị liệu, liều clormethin hydrochlorid thường là 400 microgam/kg, dùng một lần, nhưng có thể chia thành 2 - 4 lần vào các ngày liên tiếp. Nồng độ tiêm tĩnh mạch là 1 mg/ml, pha với nước cất tiêm hoặc dung dịch vô khuẩn natri clorid 0,9%.

Thường tiêm trong 2 phút vào dây dẫn của bộ truyền tĩnh mạch đang truyền natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% để tránh nguy cơ thuốc ra ngoài mạch và làm giảm tai biến huyết khối tĩnh mạch. Liều lớn hơn 400 microgam/kg dễ gây suy tụy, xuất huyết, nhiễm khuẩn, và đã xảy ra tử vong; mặc dù có trường hợp đã dùng đến liều 800 microgam/kg, nhưng người bệnh dung nạp được.

Cần dùng thuốc chống nôn và thuốc an thần trước khi dùng clormethin để giảm nôn và buồn nôn; bù đủ dịch cho cơ thể (truyền dịch hoặc uống) để thải trừ acid uric được thuận lợi.

Chỉ khi chức năng tủy xương (số lượng các huyêt cầu) phục hồi, mới được dùng lại clormethin.

Trong điều trị bệnh Hodgkin, thường dùng phác đồ MOPP gồm clormethin (meclorethamin), vincristin (oncovin), procarbazin và prednison (hoặc prednisolon). Thường dùng theo chu kỳ 4 - 6 tuần. Mỗi chu kỳ, clormethin được dùng vào ngày 1 và ngày 8 với liều mỗi lần 6 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể.

U sùi dạng nấm

Giai đoạn đầu, có thể bôi thuốc tại chỗ, dùng dung dịch hoặc thuốc mỡ clormethin 0,01 - 0,02%. Bôi trực tiếp vào chỗ tổn thương, không được bôi vào chỗ da lành. Giữ trong 5 phút. Chỉ được rửa sau khi bôi 3 giờ. Thời gian đầu, mỗi ngày bôi một lần; sau thưa dần, tùy theo đáp ứng với thuốc. Giai đoạn cuối nặng, cũng có thể dùng đường tiêm tĩnh mạch như trên.

Cách pha thuốc

Đỗ ống dung môi pha tiêm vào lọ thuốc, lắc nhẹ cho tan hoàn toàn, được dung dịch trong suốt không màu.

Để tiêm tĩnh mạch, thường pha nồng độ 0,1% (1 mg/ml). Để tiêm vào khoang thanh mạc hoặc bôi ngoài, thường pha thuốc với nồng độ 0,01% hoặc 0,02%.

Phai pha thuốc ở một phòng riêng. Người thao tác với thuốc phải được huấn luyện, đeo găng, đeo kính, đeo khẩu trang; không được để thuốc vương vãi ra vùng thao tác. Pha xong thuốc phải dùng ngay để tránh phân hủy thuốc.

Dung dịch thuốc đã pha ra không dùng, phai hủy bằng cách trộn với đồng thể tích dung dịch natri thiosulfat 5% và dung dịch natri hydrocarbonat 5% và để trong 45 phút.

Các dụng cụ thao tác với thuốc (kim tiêm, bơm tiêm, lọ, ống tiêm, găng tay, bộ tiêm truyền, dụng cụ thủy tinh) phải ngâm vào hỗn hợp methanol - nước có 2,5% natri hydrocarbonat hoặc natri hydroxyd để khử độc trước khi vứt bỏ.

Viêm da do clormethin được xử lý bằng cách ngừng dùng thuốc và sử dụng prednison toàn thân hoặc dùng glucocorticoid tại chỗ đến khi hết các phản ứng viêm.

Tương tác thuốc

Với người bị bệnh gút đang dùng allopurinol, colchicin, probenecid hoặc sulfapyrazon, clormethin có thể làm tăng rất cao nồng độ acid uric trong máu; do đó cần điều chỉnh liều thuốc chống gút.

Khi phối hợp với clormethin, allopurinol (thuốc úc chế sản xuất acid uric) là thuốc được ưa dùng hơn để phòng ngừa bệnh thận do acid uric.

Khi phối hợp với các thuốc khác cũng gây úc chế tủy xương hoặc phối hợp với xạ trị, rất dễ xảy ra suy tụy, làm tăng nguy cơ giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu. Cần điều chỉnh giảm liều clormethin tùy theo số lượng huyêt cầu trong máu.

Khi dùng đồng thời clormethin với vắc xin virus chết, đáp ứng kháng thể của người bệnh giảm, là do clormethin úc chế cơ chế bảo vệ bình thường của cơ thể.

Khi phối hợp với vắc xin virus sống, clormethin làm tăng khả năng phát triển của virus vắc xin, nên gây ra nhiều tác dụng không mong muốn, làm giảm đáp ứng kháng thể của người bệnh với vắc xin.

Những người tiếp xúc với người bệnh dùng clormethin, đặc biệt

là người nhà người bệnh không được uống vắc xin phòng bại liệt. Clormethin có thể làm tăng tác dụng của natalizumab. Thuốc có thể làm tăng tác dụng của clormethin là trastuzumab, và thuốc có thể làm giảm tác dụng của clormethin là cây thuốc thuộc chi *Echinacea*.

Độ ổn định và bảo quản

Lọ thuốc bột phải nút kín, bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, không quá 40 °C, tránh ẩm và tránh ánh sáng. Dung dịch 0,2% có pH 3,0 - 5,0.

Dung dịch clormethin mất hoạt tính rất nhanh, đặc biệt là ở pH trung tính hoặc kiềm. Chỉ được pha thành dung dịch ngay trước khi sử dụng, dung dịch tạo thành chỉ ổn định trong vòng 15 đến 60 phút sau khi pha loãng.

Dung dịch clormethin 0,1% trong nước cát tiêm hoặc trong dung dịch natri clorid 0,9%, sau 6 giờ mất 10% hoạt tính ở nhiệt độ thường; mất 4 - 6% hoạt tính ở 4 °C.

Dung dịch pha loãng để truyền tĩnh mạch với 500 ml dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% trong túi nhựa dẻo PVC, bị mất hoạt tính 10 - 15% sau 6 giờ ở nhiệt độ phòng.

Clormethin hydrochlorid hòa trong aceton rồi pha thành thuốc mỡ với parafin mềm màu trắng để điều trị u sùi dạng nấm có thể bảo quản được 84 ngày ở 4 °C và 40 ngày ở 37 °C.

Tương kỵ

Không pha clormethin lẫn với các thuốc khác vì mất hoạt tính, thậm chí kết tủa.

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 tụy dẫn đến nhiễm khuẩn, xuất huyết.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Đề khắc phục suy tụy, cần truyền máu; truyền riêng bạch cầu, tiểu cầu tùy theo huyêt cầu nào giảm nặng nhất. Có thể phải dùng kháng sinh phổ rộng để chống nhiễm khuẩn.

Xử trí quá liều gồm các biện pháp hỗ trợ chung, điều trị triệu chứng như dùng thuốc giảm đau, bù dịch.

Chỉ dùng lại clormethin khi các thông số huyêt học đã phục hồi ở mức độ chấp nhận được.

CLOROQUIN

Tên chung quốc tế: Chloroquine.

Mã ATC: P01BA01.

Loại thuốc: Thuốc điều trị sốt rét, diệt amip, chống thấp khớp, điều trị lupus ban đỏ.

Dạng thuốc và hàm lượng

100 mg cloroquin base tương ứng 161 mg cloroquin phosphat, tương ứng 136 mg cloroquin sulfat. Viên nén 100 mg, 150 mg và 250 mg cloroquin base. Viên nén cloroquin sulfat; viên nén cloroquin phosphat; thuốc tiêm cloroquin hydrochlorid chứa khoảng 47,5 mg đến 52,5 mg cloroquin dihydrochlorid/ml. Thuốc tiêm cloroquin sulfat; thuốc tiêm cloroquin phosphat.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cloroquin là một dẫn chất của 4-aminoquinolin được sử dụng rộng rãi trong phòng và điều trị sốt rét. Cloroquin có tác dụng tốt trên các thể hồng cầu của *P. vivax*, *P. malariae* và hầu hết các chủng

P. falciparum (trừ thể giao tử). Tuy nhiên tình trạng kháng thuốc xảy ra phổ biến, thực tế hiện cloroquin không được sử dụng điều trị *P. falciparum* ở hầu hết các vùng trên thế giới. Cơ chế tác dụng chống sốt rét còn chưa rõ nhưng có thể do thuốc tác động đến quá trình tiêu haemoglobin bằng cách tăng pH trong nang của tế bào ký sinh trùng sốt rét. Thuốc cũng canh trở sự tổng hợp nucleoprotein của ký sinh trùng sốt rét. Thuốc có thể ức chế một số enzym có lẽ một phần do tương tác với DNA. Cơ chế kháng thuốc liên quan đến những biến đổi di truyền, làm giảm nồng độ của cloroquin ở vị trí tác dụng trên không bào ký sinh trùng thông qua gen vận chuyển *PfCRT* và *PfMDR*.

Dược động học

Cloroquin hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn ở đường tiêu hóa, chỉ có một tỷ lệ nhỏ được thấy trong phân. Qua đường tiêm bắp và tiêm dưới da, thuốc cũng được hấp thu rất nhanh. Khoảng 60% thuốc trong huyết tương liên kết với các thành phần không khuếch tán của huyết tương. Cloroquin phân bố rộng khắp các mô trong cơ thể, thể tích phân bố biểu kiến lớn, bao gồm cả nhau thai và sữa mẹ. Cloroquin tích lũy với nồng độ cao trong các mô như thận, gan, phổi, lách và tế bào chứa sắc tố như da và mắt. Một lượng thuốc đáng kể tích tụ trong các mô. Ở động vật, thuốc tập trung nhiều ở bạch cầu, nồng độ thuốc trong gan, thận, lách và phổi cao gấp 200 đến 700 lần trong huyết tương. Trong khi đó ở não, tuy sống thuốc tập trung chỉ cao gấp 10 đến 30 lần trong huyết tương. Cloroquin chuyển hóa chính ở gan, sản phẩm chuyển hóa chính là monodesethylcloroquin có hoạt tính diệt ký sinh trùng *P. falcifarum*, một lượng nhỏ bisdesethyl cloroquin và các chất khác chưa xác định được đặc tính. Cloroquin và chất chuyển hóa của nó thải trừ rất chậm, nhưng tăng lên khi nước tiểu bị acid hóa, nửa đời bán thải từ 1 - 2 tháng. Khoảng hơn một nửa lượng cloroquin thải trừ qua đường nước tiểu ở dạng không biến đổi và khoảng 10% dưới dạng monodesethyl. Cloroquin có thể tồn lưu nhiều tháng hoặc nhiều năm trong cơ thể sau khi ngừng thuốc.

Chỉ định

Cloroquin được chỉ định dùng để phòng ngừa hoặc điều trị sốt rét cấp tính do *P. malariae*, *P. vivax*, *P. ovale* và chủng *P. falciparum* nhạy cảm với thuốc.

Thuốc cũng được dùng để diệt amip ngoài ruột.

Viêm đa khớp dạng thấp, lupus ban đỏ, phản ứng dị ứng với ánh sáng (da nhạy cảm với ánh sáng).

Chống chỉ định

Quá mẫn với các hợp chất 4-aminoquinolin.

Có các thay đổi về thị lực, võng mạc gây ra bởi 4-aminoquinolin hoặc bất kỳ nguyên nhân khác. Tuy nhiên, trong điều trị sốt rét cấp do những chủng plasmodium nhạy cảm, cần cân nhắc kỹ giữa lợi ích và rủi ro đối với người bệnh.

Thận trọng

Cần khám mắt trước khi dùng thuốc dài ngày và theo dõi trong suốt quá trình điều trị.

Chú ý những người có bệnh về gan, thận, hoặc có những vấn đề về chuyển hóa porphyrin, bệnh vẩy nến, tiền sử động kinh. Những người bệnh thiếu hụt enzym G6PD, cần theo dõi hiện tượng thiếu máu do tăng quá trình phá hủy hồng cầu trong thời gian dùng cloroquin.

Chú ý khi tiêm cloroquin tĩnh mạch cần truyền chậm vì có thể gây độc cho tim.

Cần chú ý khi sử dụng thuốc cho những người nghiện rượu, vì thuốc có khả năng tích lũy ở gan.

Nếu thấy có rối loạn máu nặng trong khi đang điều trị thì ngừng thuốc ngay.

Nếu người bệnh dùng thuốc trong một thời gian dài, cần có các xét nghiệm đều đặn về công thức máu.

Thời kỳ mang thai

Có một vài trường hợp nghi liên quan trong việc sử dụng cloroquin gây quái thai ở phụ nữ mang thai, kể cả việc ảnh hưởng tới sức nghe và thị lực. Vì vậy, cloroquin chỉ được sử dụng để phòng sốt rét cho phụ nữ mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Cloroquin dùng an toàn đối với phụ nữ cho con bú ở cả liều điều trị lẫn dự phòng. Tuy cloroquin và sản phẩm chuyển hóa monodesethyl được đào thải qua sữa nhưng lượng mà trẻ bú thì còn xa so với liều điều trị.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nói chung, khi sử dụng liều cao và kéo dài, cloroquin có ảnh hưởng lên thị lực của người bệnh, nhưng ảnh hưởng này thường hết khi ngừng dùng thuốc. Ngoài ra, thuốc này cũng có một số ADR khác như: tác dụng trên thần kinh cơ, đường tiêu hóa, da, trên thần kinh trung ương, và có thể có cả trên tim. Cụ thể như sau:

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Đau đầu.

Da: Phát ban, ngứa.

Tiêu hóa: Nôn, buồn nôn, ỉa chảy.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tâm thần: Loạn tâm thần, lo âu, thay đổi nhân cách.

Mắt: Nhìn mờ, bệnh giác mạc, giảm thị lực, bệnh võng mạc.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Giảm thính lực, điếc, bệnh thần kinh cơ, bệnh cơ.

Tóc: Rụng tóc, biến đổi sắc tố của tóc.

Da: Nhạy cảm ánh sáng, bắt màu các mảng niêm dịch, màu xanh đen.

Máu: Suy tủy, mất bạch cầu hạt có phục hồi, giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu trung tính.

Thần kinh trung ương: Co giật, ù tai.

Tuần hoàn: Độc tính với hệ tim mạch, ngừng tim, ngừng thở.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi gặp ADR với các biểu hiện trên, có thể xử trí như các trường hợp của triệu chứng quá liều (xem mục quá liều và xử trí).

Liều lượng và cách dùng

Liều lượng của cloroquin thông thường được tính bằng cloroquin base. 300 mg cloroquin base tương đương với 500 mg cloroquin phosphat hoặc 400 mg cloroquin sulfat. Cloroquin base 40 mg tương đương với 50 mg cloroquin hydrochlorid. Uống thuốc trong bữa ăn làm tăng tác dụng sinh học. Điều trị cơn sốt rét cấp tính do *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* và chủng *P. falciparum* nhạy cảm với thuốc:

Liều uống thường dùng cho người lớn và trẻ em: Tổng liều uống trong 3 ngày thông thường tương đương với liều cloroquin base 25 mg/kg/thể trọng. Cách dùng như sau: lần đầu 10 mg/kg, sau 6 - 8 giờ: 5 mg/kg, 2 ngày sau uống 5 mg/kg/ngày. Hoặc 2 ngày đầu: 10 mg/kg/ngày, ngày thứ ba: 5 mg/kg.

Đối khi đối với người lớn, liều dùng không cần tính theo thể trọng, mà dùng như sau: Ngày đầu, lần thứ nhất 600 mg, sau 6 - 8 giờ 300 mg, hai ngày tiếp theo 300 mg/ngày.

Thuốc tiêm: Có thể dùng trong trường hợp rất nặng hoặc người bệnh không thể uống được. Phác đồ tiêm cho người lớn và trẻ em được Tổ chức Y tế thế giới khuyến cáo như sau:

Cho một liều nạp tương đương với 10 mg cloroquin base/kg, truyền nhỏ giọt tĩnh mạch cùng với dung dịch natri clorid đắng trương kéo dài ít nhất trong 8 giờ và sau đó truyền thêm 3 lần nữa trong 24 giờ

sau với liều 5 mg/kg/lần, mỗi lần truyền kéo dài 8 giờ. Một cách khác, toàn bộ quá trình điều trị có thể cho trong 30 giờ, mỗi lần truyền trong 6 giờ với liều 5 mg/kg. Phải theo dõi chặt chẽ hạ huyết áp và các dấu hiệu khác về độc tính đối với tim mạch.

Tiêm bắp hoặc tiêm dưới da đã được dùng khi không thể tiêm tĩnh mạch được.

Liều tiêm bắp hoặc dưới da đối với người lớn và trẻ em: 3,5 mg/kg cách 6 giờ/1 lần hoặc 2,5 mg/kg cách 4 giờ/lần cho tới tổng liều tương đương với 25 mg cloroquin base/kg.

Khi tình trạng người bệnh cho phép, phải chuyển sang dùng thuốc uống ngay.

Liều tiêm bắp hoặc tiêm dưới da một lần không bao giờ được quá 5 mg cloroquin base/kg vì trẻ em đặc biệt nhạy cảm với tác dụng của L₄-aminoquinolin. Phản ứng thuốc nghiêm trọng và chết đột ngột đã được báo cáo sau khi tiêm cho trẻ em.

Chương trình phòng chống sốt rét Việt Nam dùng viên cloroquin phosphat 250 mg (tương ứng 150 mg cloroquin base ngày đầu 10 mg/kg, ngày thứ hai 10 mg/kg và ba 5 mg/kg) cụ thể như sau:

Dưới 1 tuổi, ngày đầu 1/2 viên, ngày hai 1/2 viên, ngày ba 1/4 viên; từ 1 đến dưới 5 tuổi, ngày đầu 1 viên (chia 2 lần), ngày hai 1 viên, ngày ba 1/2 viên; từ 5 đến dưới 12 tuổi, ngày đầu 2 viên, ngày hai 1 viên, ngày ba 1 viên; từ 12 đến 15 tuổi, ngày đầu 3 viên, ngày hai 3 viên, ngày ba 1 và 1/2 viên; và trên 15 tuổi, ngày đầu 4 viên, ngày hai 4 viên, ngày ba 2 viên.

Điều trị dự phòng cho khu vực miền núi phía Bắc, khu 4 cũ, đồng bằng sông Hồng và đồng bằng sông Cửu long, cho dân từ vùng không có sốt rét hoặc vùng có sốt rét lưu hành (SRLH) nhẹ di vào vùng SRLH nặng trong thời gian dài: Cloroquin phosphat, viên 250 mg (150 mg cloroquin, base).

Người lớn: 2 viên/tuần.

Trẻ em: Dưới 4 tháng: 1/4 viên/tuần; 4 tháng - 2 tuổi: 1/2 viên/tuần; 3 - 4 tuổi: 3/4 viên/tuần; 5 - 10 tuổi: 1 viên/tuần; trên 11 tuổi: 2 viên/tuần. Bắt đầu uống 1 tuần trước khi đi vào vùng sốt rét và uống liên tục cho tới khi ra khỏi vùng sốt rét 4 tuần.

Liều dùng cho các bệnh khác:

Viêm gan do amip: Dùng phối hợp với emetin hoặc dehydroemetin khi không dùng được metronidazol. Hai ngày đầu, mỗi ngày 600 mg cloroquin base, sau đó 300 mg/ngày, trong vòng 2 đến 3 tuần. Đối với trẻ em: Liều gợi ý: 6 mg cloroquin base/kg/ngày cho trong 3 tuần. Liều tối đa một ngày: 300 mg/ngày.

Lupus ban đỏ hình dĩa và hệ thống: Người lớn bắt đầu dùng 150 - 300 mg đến khi triệu chứng bệnh giảm có thể dùng liều 150 mg/ngày; trẻ em dùng 3 mg/kg thể trọng.

Viêm khớp dạng thấp: Liều dùng 150 mg/ngày (liều tối đa 2,5 mg/kg/ngày). Dùng khoảng 6 tháng, trong những trường hợp đặc biệt có thể dùng 10 tháng/năm. Nên hạn chế sử dụng vì độc tính của thuốc.

Phản ứng dị ứng ánh sáng: Người lớn 150 - 300 mg/ngày cloroquin base trong thời gian tiếp xúc với nắng to; trẻ em (liều tối đa) 3 mg/kg thể trọng.

Loạn chuyển hóa porphyrin biểu hiện muộn ở da: Dùng liều thấp cloroquin phosphat, mỗi lần 125 mg, 2 lần/tuần.

Tương tác thuốc

Các thuốc kháng acid hoặc kaolin có thể làm giảm hấp thu cloroquin, vì vậy chỉ uống cloroquin sau khi dùng các thuốc này 4 giờ.

Cimetidin giảm chuyển hóa và thải trừ, tăng thể tích phân bố của cloroquin. Ranitidin có ảnh hưởng lên được động học của cloroquin.

Khi sử dụng cloroquin với các thuốc chống sốt rét khác như quinin,

mefloquin, amodiaquin, artemisinin, hoặc fansidar có thể xuất hiện cơ chế đối kháng, làm giảm khả năng diệt *P.falciparum in vitro*. Sử dụng cloroquin đồng thời với quinin có thể có tác dụng đối kháng. Ngoài ra, dùng đồng thời cloroquin với proguanil có thể tăng tai biến loét miệng liên quan đến proguanil.

Với các thuốc kháng khuẩn khác: Dùng đồng thời với metronidazol có thể gây phản ứng loạn trương lực cấp; cloroquin làm giảm khả năng hấp thu ampicilin.

Mặc dù dự phòng sốt rét bằng cloroquin có thể làm giảm đáp ứng kháng thể với vắc xin phòngẠI (tế bào lưỡng bội ở người) nhưng đáp ứng miễn dịch với các vắc xin khác trong Chương trình tiêm chủng (uốn ván, bạch hầu, sởi, bại liệt, thương hàn và BCG) không bị ảnh hưởng bởi dự phòng cloroquin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng, tốt nhất ở 15 - 30 °C trong bao bì kín, tránh ẩm và ánh sáng. Để xa tầm với của trẻ em.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Các triệu chứng quá liều có thể xuất hiện trong phút chốc như: đau đầu, choáng váng, rối loạn thị lực, nôn mửa, buồn nôn, trụy tim mạch, co giật, sau đó là ngừng tim, ngừng thở đột ngột. Điện tâm đồ có thể cho thấy ngừng tâm nhĩ, nhịp nút nhĩ thất, thời gian truyền dẫn nội thất kéo dài, nhịp tim chậm dẫn tới rung tâm thất hoặc ngừng tim.

Xử trí: Khi có triệu chứng quá liều, cần gấp rút gội nôn hoặc rửa dạ dày trước khi đưa người bệnh đến bệnh viện. Có thể dùng than hoạt với liều gấp khoảng 5 lần lượng cloroquin người bệnh đã dùng. Nếu xuất hiện co giật, có thể dùng barbiturat tác dụng nhanh.

Trong trường hợp thiếu oxy, cần cung cấp oxy hoặc hô hấp nhân tạo, đôi khi phải áp dụng biện pháp mở thông khí quản, đặt ống khí quản, sau đó tiếp tục áp dụng biện pháp rửa dạ dày nếu cần.

Trong trường hợp tụt huyết áp, có thể dùng các thuốc nâng huyết áp. Những người bệnh đặc biệt có thể áp dụng phương pháp thẩm tách màng bụng hoặc truyền thay máu để giảm nồng độ thuốc trong máu. Người bệnh qua được cơn cấp tính và không còn triệu chứng vẫn cần theo dõi chặt chẽ ít nhất 6 giờ.

Trong trường hợp quá liều và mẫn cảm, truyền nhiều dịch và dùng 8 g amoni clorid (cho người lớn) hàng ngày, chia nhiều lần để acid hóa nước tiểu, hỗ trợ cho quá trình lọc tiểu.

Thông tin qui chế

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

CLOROTHIAZID

Tên chung quốc tế: Chlorothiazide.

Mã ATC: C03AA04.

Loại thuốc: Thuốc lợi tiểu thuộc nhóm thiazid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 250 mg; 500 mg;

Thuốc bột pha tiêm: Lọ 500 g;

Hỗn dịch uống: 250 mg/5 ml (chứa 0,5% ethanol và acid benzoic).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Clorothiazid và các thuốc lợi tiểu thiazid làm tăng sự bài tiết natri clorid và nước, do cơ chế ức chế sự tái hấp thu các ion Na⁺ và

Cl^- ở đầu ống lợn xa. Các chất điện giải khác, đặc biệt là kali và magnesi cũng tăng bài tiết, còn calci lại giảm bài tiết. Clorothiazid và các thuốc lợi tiểu thiazid cũng làm giảm hoạt tính enzym carbonic anhydrase, nên bicarbonat tăng bài tiết, nhưng tác dụng này thường yếu so với tác dụng bài tiết Cl^- , do đó không làm thay đổi đáng kể pH nước tiểu. Tác dụng lợi tiểu của các thiazid ở mức trung bình, vì gần 90% lượng các chất đã lọc qua thận được tái hấp thu, trước khi đến ống lợn xa là nơi tác dụng của những thuốc này (tối đa chỉ có 5% lượng ion natri lọc qua thận được bài tiết).

Clorothiazid và các thiazid khác có tác dụng hạ huyết áp, trước hết có lẽ là do giảm thể tích huyết tương và dịch ngoại bào liên quan đến bài niệu natri, quá trình này rất ngắn. Sau đó, trong quá trình dùng thuốc, tác dụng hạ huyết áp tùy thuộc vào sự giảm sức cản ngoại vi, thông qua sự thích nghi dần của các mạch máu trước tình trạng giảm nồng độ Na^+ . Vì vậy, tác dụng hạ huyết áp của các thiazid thể hiện chậm sau một, hai tuần, còn tác dụng lợi tiểu xuất hiện nhanh, có thể thấy ngay sau vài giờ.

Ngược lại, thuốc có tác dụng chống lợi niệu ở người đái tháo nhạt vì vậy có thể được dùng để điều trị đái tháo nhạt. Ngoài ra, thuốc còn có thể được dùng để phòng sỏi thận ở người bị tăng calci niệu.

Dược động học

Sau khi uống, clorothiazid hấp thu tương đối nhanh nhưng hấp thu không hoàn toàn và khác nhau qua đường dạ dày - ruột.

Gắn với protein huyết tương: Từ 20% đến 80%; nửa đời trong huyết tương: 45 - 120 phút; thải trừ ở dạng không chuyển hóa, hầu hết qua thận trong vòng 24 giờ đầu, chỉ có một lượng nhỏ vào mật; nửa đời thải trừ: 1 - 2 giờ, tuy tác dụng lâm sàng kéo dài tới khoảng 6 - 12 giờ; tác dụng xuất hiện sau 2 giờ; nồng độ đỉnh sau 4 giờ.

Sinh khả dụng khi uống: 10 - 21%, thức ăn làm tăng sinh khả dụng của thuốc.

Chú ý: Các thiazid lợi tiểu kém hiệu lực ở người suy thận, hơn nữa còn có thể làm giảm chức năng thận.

Khi tiêm, tác dụng lợi tiểu bắt đầu sau 15 phút, mạnh nhất sau 30 phút và kéo dài 2 giờ.

Không có hiện tượng quen thuốc khi dùng thuốc lâu dài.

Tác dụng hạ huyết áp của clorothiazid có thể có sau 3 - 4 ngày điều trị, tuy có thể đến 3 - 4 tuần mới có tác dụng tối ưu. Tác dụng kéo dài một tuần, sau khi ngừng dùng thuốc.

Điều quan trọng cần biết là tác dụng chống tăng huyết áp của clorothiazid thường đạt được tốt nhất ở liều 125 mg. Các hướng dẫn điều trị đều nhấn mạnh cần dùng liều thấp nhất và tối ưu, giảm được ADR. Vẫn đề quan trọng là phải chờ đủ thời gian để đánh giá sự đáp ứng của cơ thể đối với tác dụng hạ huyết áp của clorothiazid, vì tác dụng trên sức cản ngoại vi cần phải có thời gian mới thể hiện rõ.

Chỉ định

Phù do suy tim, phù do các căn nguyên khác (gan, thận), do corticosteroid, estrogen. Để điều trị phù phổi cấp, furosemid là thuốc lợi tiểu mạnh được lựa chọn ưu tiên, chứ không phải các thiazid.

Tăng huyết áp: Dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc hạ huyết áp khác, như thuốc ức chế enzym chuyển dạng angiotensin (ACE - I) hoặc thuốc chẹn beta.

Đái tháo nhạt (trung ương hoặc do thận).

Chống chỉ định

Suy gan, suy thận nặng (vô niệu).

Bệnh gút.

Mẫn cảm với các thiazid và với các dẫn chất sulfonamid; chứng giảm kali huyết; giảm natri huyết; tăng calci huyết; tăng acid uric huyết có triệu chứng; bệnh Addison.

Thận trọng

Tất cả những người bệnh dùng clorothiazid phải được theo dõi định kỳ chất điện giải trong huyết thanh và nước tiểu (Na, Cl, K, Ca, Mg), nhất là người dùng corticosteroid, ACTH, digitalis, quinidin. Người suy thận, vì có thể làm suy thận nặng thêm.

Người suy gan: Đề nghị thận.

Người bị gút: Bệnh nặng lên.

Người đái tháo đường: Chú ý điều chỉnh liều (insulin, thuốc hạ glucose huyết) vì clorothiazid có thể gây tăng đường huyết.

Tác dụng hạ huyết áp của clorothiazid tăng trên người bệnh sau cắt bỏ thận kinh giao cảm.

Tăng cholesterol và triglycerid trong máu khi dùng clorothiazid. Vì vậy, cần thận trọng với những người có cholesterol máu trung bình và cao; người có triglycerid máu cao.

Chú ý khi dùng thuốc ở người cao tuổi.

Người bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE): Bệnh nặng lên.

Thời kỳ mang thai

Đã có nhiều báo cáo chứng minh rằng: Các thuốc lợi tiểu thiazid và các thuốc giống thiazid cũng như các thuốc lợi tiểu quai đều qua nhau thai vào thai nhi, gây ra rối loạn điện giải, giảm tiêu cầu và chứng vàng da ở trẻ sơ sinh. Trong 3 tháng cuối của thai kỳ, cần tránh các thuốc này.

Thời kỳ cho con bú

Clorothiazid vào được sữa mẹ với một lượng nhỏ. Cho 11 bà mẹ uống một liều đơn 500 mg, rồi lấy mẫu từ sữa và máu sau 1, 2 và 3 giờ. Tất cả các mẫu đều có nồng độ dưới 1 microgram/ml và tính toán cho thấy rằng trẻ em sẽ nhận không quá 1 mg thuốc mỗi ngày. Do đó hội Hồi lâm Nhi khoa Hoa Kỳ cho rằng không có tác dụng phụ được ghi nhận ở trẻ nên clorothiazid có thể dùng cho phụ nữ đang nuôi con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Clorothiazid có thể gây mất nhiều kali. Tác dụng này phụ thuộc vào liều lượng, nên ADR có thể giảm bớt khi giảm liều. Sử dụng liều thấp 125 mg/ngày, thường là liều thích hợp cho điều trị chống tăng huyết áp, giảm được nguy cơ mất quá mức kali, cũng giảm nguy cơ tăng acid uric máu và giảm nguy cơ tác dụng có hại trong chuyển hóa glucid. Khi điều trị cách nhau, đáp ứng quá mức dẫn đến mất cân bằng điện giải không mong muốn cũng ít xảy ra hơn. ADR hay gặp ở người bệnh suy chức năng gan, suy tim nặng và người cao tuổi.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, hoa mắt, chóng mặt, nhức đầu.

Chuyển hóa: Giảm kali máu, tăng acid uric máu, tăng glucose máu, tăng lipid máu.

Tuần hoàn: Giảm thể tích ngoại bào.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tuần hoàn: Hạ huyết áp tư thế, loạn nhịp tim.

Tiêu hóa: Chán ăn, buồn nôn, nôn, táo bón, ỉa chảy, co thắt ruột.

Da: Mày đay, nhiễm cảm ánh sáng, ban.

Chuyển hóa: Giảm magnesi, giảm natri, giảm kali, giảm clor, kiềm hóa máu, giảm phosphat máu.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng mẫn cảm, giảm tình dục, sốt.

Máu: Giảm bạch cầu, mao mạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu bất sản, thiếu máu tan máu.

Thần kinh: Dị cảm, rối loạn giấc ngủ, trầm cảm.

Da: Viêm mạch, ban xuất huyết.

Tiêu hóa: Viêm gan, vàng da, ứ mật, viêm tụy.

Hô hấp: Khó thở, viêm phổi, phù phổi.

Sinh dục tiết niệu: Suy thận, viêm thận kẽ.

Mắt: Mờ mắt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Hạ kali máu: Có thể tránh và điều trị bằng cách dùng thuốc lợi tiểu giảm bài xuất kali hoặc bằng bổ sung kali. Không cần thiết phải bổ sung kali túc thi khi nồng độ kali huyết thanh lớn hơn 3,0 micromol/lít. Cần thiết bổ sung kali ở người bệnh có nguy cơ lớn mất nhiều kali như suy tim nặng, đang dùng digitoxin hoặc đang dùng liều cao thuốc lợi tiểu và ở người suy gan nặng.

Chỉ bổ sung kali riêng thôi không đủ để điều trị hạ kali máu ở người bị thiếu cả magnesi máu.

Giảm clo máu thường nhẹ, ít khi phải xử trí, trừ khi bị suy gan nặng, suy thận nặng. Cần thiết phải bổ sung clorid khi điều trị chứng nhiễm kiềm chuyển hóa.

Giảm natri máu do máu bị pha loãng: Điều trị tốt nhất là hạn chế đưa nước vào cơ thể. Nếu thực sự giảm natri máu, thì bổ sung natri là cách điều trị thích hợp.

Liều lượng và cách dùng

Clorothiazid và các thuốc lợi tiểu thiazid nói chung nên sử dụng với liều thấp nhất có tác dụng, đặc biệt ở người cao tuổi. Nhìn chung, liều điều trị tăng huyết áp thường thấp hơn liều chữa phù. Thuốc không có tác dụng đối với người có $\text{Cl}_{\text{cr}} < 30 \text{ ml/phút}$. Cần điều chỉnh liều cho từng người bệnh.

Liều dùng hàng ngày nên ưu tiên sử dụng vào buổi sáng. Điều quan trọng là cung cấp đầy đủ kali trong chế độ ăn hoặc bổ sung hàng ngày.

Phù, đái tháo nhạt: Liều thường dùng là 250 - 1 000 mg/24 giờ, uống 1 lần hoặc chia 2 lần trong ngày. Có thể cho uống cách nhau hoặc uống trong 3 - 5 ngày hàng tuần liều trên. Thông thường, liều không vượt quá 2 g/24 giờ. Nếu phải dùng liều cao, thì nên thay thế bằng một thuốc lợi tiểu mạnh.

Tăng huyết áp: Liều thường dùng ban đầu là 125 mg (có thể 250 mg) mỗi ngày, uống 1 lần hoặc chia 2 lần. Sau đó, có thể tăng liều lên một cách từ từ cho đến khi đạt được đáp ứng điều trị mong muốn, ADR trở nên không dung nạp hoặc đến một liều tối đa uống cho người lớn là 500 mg mỗi ngày. Tuy nhiên, nên dùng liều duy trì thấp nhất. Rất ít người phải dùng đến 500 mg mỗi ngày. Trong trường hợp này, nên dùng phối hợp với một thuốc hạ huyết áp khác. Thuốc tiêm tĩnh mạch chỉ dùng trong trường hợp cấp cứu hoặc khi người bệnh không thể uống được. Có thể tiêm tĩnh mạch chậm hoặc tiêm truyền tĩnh mạch, không bao giờ được tiêm dưới da hoặc tiêm bắp và phải tránh không để dung dịch tiêm thoát ra ngoài mạch máu vì thuốc gây kích ứng mô rất mạnh. Liều thường dùng cho người lớn là 0,5 - 1 g/lần, 1 - 2 lần/ngày. Thêm 18 ml nước cất pha tiêm vào lọ thuốc bột, lắc nhẹ cho tan để tạo dung dịch đằng trương chứa 28 mg clorothiazid natri/1 ml (không được dùng ít hơn 18 ml dung môi).

Liều dùng cho trẻ em:

Để điều trị phù và tăng huyết áp, đối với trẻ từ 6 tháng đến 12 tuổi: Dùng 10 - 20 mg/kg/24 giờ, uống 1 lần hoặc chia 2 lần; không vượt quá 375 mg trong 24 giờ ở trẻ nhỏ tới 2 tuổi, hoặc quá 1 g/24 giờ ở trẻ trên 2 - 12 tuổi. Ở trẻ dưới 6 tháng tuổi, liều có thể lên tới 30 mg/kg thể trọng/24 giờ, chia làm 2 lần.

Đái tháo nhạt: Dùng 10 - 20 mg/kg, ngày 2 lần.

Không nên dùng thuốc tiêm cho trẻ em, nên dùng dạng hỗn dịch và lắc kỹ trước khi dùng.

Tương tác thuốc

Các thuốc sau đây, khi phối hợp, có thể tương tác với thuốc lợi tiểu thiazid:

Rượu, barbiturat hoặc thuốc ngủ gây nghiện: Tăng khả năng gây hạ huyết áp thứ đường.

Thuốc chống đái tháo đường: Cần điều chỉnh liều do tăng glucose huyết.

Các thuốc hạ huyết áp khác: Tác dụng cộng hoặc tăng khả năng gây hạ huyết áp.

Nhựa cholestyramin hoặc colestipol: Có thể gắn thuốc lợi tiểu thiazid, nên làm giảm hấp thu thuốc qua đường tiêu hóa.

Corticosteroid, ACTH amphotericin B: Làm tăng mất điện giải, đặc biệt là giảm kali máu.

Digitalis: Làm tăng độc tính của digitalis do làm giảm nhiều kali máu.

Diazoxid: Có thể làm tăng glucose máu.

Amin tăng huyết áp (thí dụ norepinephrin): Đáp ứng với amin tăng huyết áp có thể giảm.

Thuốc giãn cơ (thí dụ tubocurarin): Có thể tăng đáp ứng với thuốc giãn cơ.

Lithi: Không nên dùng cùng thuốc lợi tiểu, vì giảm thanh thải lithi ở thận và tăng độc tính của lithi.

Thuốc chống viêm không steroid: Có thể làm giảm tác dụng lợi tiểu, natri niệu và tác dụng hạ huyết áp của thiazid ở một số người. Vì vậy, nếu dùng đồng thời, phải theo dõi để xem có đạt hiệu quả mong muốn về lợi tiểu không.

Quinidin: Dễ gây xoắn đinh, làm rung thất, gây chết, vì thiazid lợi tiểu gây hạ kali máu, do đó làm tăng nguy cơ xoắn đinh do quinidin.

Thức ăn: Tránh dùng cam thảo do giữ nước, natri và làm tăng mất kali.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc sau khi đã pha chế và giữ ở nhiệt độ phòng chỉ được dùng trong vòng 24 giờ. Thuốc bị biến màu, tức bị hỏng, không được dùng.

Lọ thuốc bột đóng khép bảo quản ở nhiệt độ 2 - 25 °C. Thuốc viên và hỗn dịch uống cần được bảo quản trong lọ kín, ở nhiệt độ phòng (15 - 30 °C) và tránh ẩm. Hỗn dịch uống cần tránh để đông lạnh.

Tương ky

Dung dịch thuốc tiêm tương hợp với dextrose hoặc natri clorid để tiêm tĩnh mạch.

Không được phối hợp thuốc với máu toàn phần hoặc sản phẩm dẫn xuất của máu.

Dạng muối natri của clorothiazid được báo cáo là không tương hợp với các chế phẩm tiêm của các thuốc sau: clorpromazin hydrochlorid, codein phosphat, hydralazin hydrochlorid, insulin, norepinephrin bitartrat, levorphanol tartrat, methadon hydrochlorid, morphin sulfat, polymycin B sulfat, procain hydrochlorid, proclorperazin mesylat, promazin hydrochlorid, promethazin hydrochlorid, streptomycin sulfat, tetracyclin hydrochlorid và vancomycin hydrochlorid.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng:

Biểu hiện chủ yếu là rối loạn nước và điện giải do bài niệu nhiều.

Xử trí:

Rửa dạ dày với than hoạt (nếu mới uống).

Bù nước và điện giải, lập lại cân bằng acid - base.

Trong trường hợp hạ huyết áp, có thể dùng norepinephrin 4 mg/lít, tiêm truyền tĩnh mạch chậm hoặc dopamin 5 microgam/kg/phút.

CLORPHENIRAMIN (Clorphenamin)

Tên chung quốc tế: Chlorpheniramine (Chlorphenamine).

Mã ATC: R06AB04.

Loại thuốc: Thuốc kháng histamin, thế hệ thứ nhất.

Dạng bào chế và hàm lượng

Viên nén: 4 mg, 8 mg, 12 mg; Viên nén tác dụng kéo dài: 8 mg, 12 mg.

Nang: 4 mg, 12 mg. Nang tác dụng kéo dài: 8 mg, 12 mg.

Sirô: 2 mg/5 ml, 8mg/5ml.

Thuốc tiêm: 10 mg/ml (tiêm bắp, tĩnh mạch, dưới da), 100 mg/ml (chỉ dùng cho tiêm bắp và dưới da).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Clorpheniramin là một hỗn hợp đồng phân đối quang có tác dụng kháng histamin, an thần trung bình nhưng cũng có thể kích thích nghịch thường, đặc biệt ở trẻ nhỏ và kháng muscarin. Clopheniramin maleat dẫn xuất từ alkylamin là kháng histamin an thần thuộc thế hệ thứ nhất. Một đồng phân dextro của thuốc là dexclopheniramin có tác dụng mạnh gấp 2 lần. Như hầu hết các kháng histamin khác, clorpheniramin làm giảm hoặc làm mất các tác dụng chính của histamin trong cơ thể bằng cách cạnh tranh phong bế có đảo ngược histamin ở các thụ thể H₁ ở các mô trên đường tiêu hóa, thành mạch và đường hô hấp; thuốc không làm mất hoạt tính của histamin hoặc ngăn cản tổng hợp hoặc giải phóng histamin.

Clopheniramin maleat và dexclopheniramin maleat được dùng để điều trị triệu chứng các bệnh dị ứng như mày đay, phù mạch, viêm mũi dị ứng, viêm màng tiếp hợp dị ứng, ngứa. Thuốc là thành phần phổ biến trong nhiều chế phẩm để điều trị ho, cảm lạnh. Tuy vậy, các chế phẩm này phải dùng thận trọng cho trẻ em và thường phải tránh dùng cho trẻ nhỏ dưới 2 tuổi, vì có nguy cơ gây tử vong.

Dược động học

Clorpheniramin maleat hấp thu tốt nhưng tương đối chậm vì thuốc chuyển hóa nhiều ở niêm mạc đường tiêu hóa và chuyển hóa bước đầu ở gan khi uống và xuất hiện trong huyết tương trong vòng 30 - 60 phút. Nồng độ đỉnh huyết tương đạt được trong khoảng 2,5 đến 6 giờ sau khi uống. Khoảng 25 - 45% liều đơn vào được tuần hoàn toàn thân dưới dạng thuốc không chuyển hóa. Sinh khả dụng thấp, đạt 25 - 50%. Khoảng 70% thuốc trong tuần hoàn liên kết với protein. Thể tích phân bố khoảng 2,5-3,2 lít/kg (người lớn) và 3,8 lít/kg (trẻ em).

Clorpheniramin maleat chuyển hóa nhanh và nhiều. Các chất chuyển hóa gồm có desmethyl-didesmethyl-clorpheniramin và một số chất chưa được xác định, một hoặc nhiều chất trong số đó có hoạt tính. Nồng độ clorpheniramin trong huyết thanh không tương quan đúng với tác dụng kháng histamin vì còn một chất chuyển hóa chưa xác định cũng có tác dụng. Thời gian tác dụng của thuốc kéo dài từ 4 - 6 giờ, ngắn hơn dự đoán so với các thông số được đong. Thuốc được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng không đổi hoặc chuyển hóa, sự bài tiết phụ thuộc vào pH và lưu lượng nước tiểu. Giảm bài tiết nhiều khi pH nước tiểu tăng và lưu lượng nước tiểu giảm. Chỉ một lượng nhỏ được thấy trong phân. Người lớn có chức năng gan, thận bình thường nửa đời thải trừ của clorpheniramin dao động từ 12 - 43 giờ và đối với trẻ em từ 5,2 - 23,1 giờ. Ở người bệnh suy thận mạn, nửa đời thải trừ kéo dài tới 280 - 330 giờ. Một số viên nén clorpheniramin được bảo chế dưới dạng tác dụng kéo dài, dưới dạng viên nén 2 lớp. Lớp ngoài được hòa tan và hấp thu giống như viên nén thông thường. Lớp trong chỉ được hấp thu sau 4 - 6 giờ. Tác dụng của những viên nén kéo dài bằng tác dụng của hai viên nén thông thường, uống cách nhau khoảng 6 giờ.

Chỉ định

Điều trị triệu chứng: Viêm mũi dị ứng mùa và quanh năm, mày đay. Điều trị sốc phản vệ (điều trị bồi sung).

Chống chỉ định

Quá mẫn với clorpheniramin hoặc bất cứ thành phần nào của chế phẩm.

Người bệnh đang cơn hen cấp.

Người bệnh có triệu chứng phì đại tuyến tiền liệt.

Glôcôm góc hẹp.

Bí tiểu tiện.

Hẹp môn vị.

Người nuôi con bú.

Trẻ sơ sinh đủ tháng và thiếu tháng

Chế phẩm điều trị ho, cảm lạnh (bán không cần đơn) cho trẻ dưới 2 tuổi.

Thận trọng

Do tác dụng kháng muscarin cần thận trọng khi dùng cho người bị phì đại tuyến tiền liệt, tắc đường niệu, tắc môn vị tá tràng, và làm trầm trọng thêm ở người bệnh nhược cơ.

Tác dụng an thần của clorpheniramin tăng lên khi uống rượu và khi dùng đồng thời với các thuốc an thần khác.

Có nguy cơ biến chứng đường hô hấp, suy giảm hô hấp và ngừng thở ở người bị bệnh phổi tắc nghẽn hay ở trẻ em nhỏ. Phải thận trọng khi có bệnh phổi mạn tính, thở ngắn hoặc khó thở, hen phế quản.

Có nguy cơ bị sâu răng ở những người bệnh điều trị thời gian dài, do tác dụng kháng muscarin gây khô miệng.

Thuốc có thể gây ngủ gà, chóng mặt, hoa mắt, nhìn mờ, và suy giảm tâm thần vận động trong một số người bệnh và có thể ảnh hưởng nghiêm trọng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy. Cần tránh dùng cho người đang lái xe hoặc điều khiển máy móc.

Tránh dùng cho người bệnh bị tăng nhãn áp như bị glôcôm.

Dùng thuốc thận trọng với người cao tuổi (> 60 tuổi) vì những người này thường tăng nhạy cảm với tác dụng kháng muscarin.

Trẻ em rất nhạy cảm với các tác dụng không mong muốn và có thể gây kích thích thần kinh nên hết sức thận trọng khi dùng clorpheniramin cho các bệnh nhân này, nhất là ở trẻ có tiền sử động kinh.

Thời kỳ mang thai

Chi dùng cho người mang thai khi thật cần thiết. Dùng thuốc trong 3 tháng cuối của thai kỳ có thể dẫn đến những phản ứng nghiêm trọng (như sẩy thai) ở trẻ sơ sinh.

Thời kỳ cho con bú

Không có bằng chứng khẳng định clorpheniramin có thể được tiết qua sữa mẹ hay không nhưng các thuốc kháng H₁ khác được tìm thấy trong sữa. Vì các thuốc kháng histamin có thể gây phản ứng nghiêm trọng với trẻ bú mẹ, nên cần cân nhắc hoặc không cho con bú hoặc không dùng thuốc, tùy thuộc mức độ cần thiết của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi dùng với liều điều trị, ADR phổ biến nhất là buồn ngủ, mệt mỏi, chóng mặt, mất phổi hợp đồng tác và tác dụng kháng muscarin nhẹ, các ADR này thường hết sau vài ngày điều trị. Trẻ em (đặc biệt là sơ sinh) và người cao tuổi rất nhạy cảm với tác dụng kháng muscarin.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Úc ché hệ TKTW: Ngủ từ ngủ nhẹ đến ngủ sâu, mệt mỏi, chóng mặt, mất phổi hợp đồng tác (đôi khi kích thích nghịch lý, đặc biệt ở trẻ nhỏ, dùng liều cao ở người cao tuổi hay trẻ em).

Nhức đầu, rối loạn tâm thần - vận động.

Tác dụng kháng muscarin: Khô miệng, đờm đặc, nhìn mờ, bí tiểu tiện, táo bón, tăng trào ngược dạ dày.

Ít gặp: 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau vùng thượng vị.

Tim: Đánh trống ngực, loạn nhịp tim.

Da: Phát ban, phản ứng mẫn cảm (co thắt phế quản, phù mạch và phản vệ).

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Huyết học: Mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, thiếu máu huyết tán, giảm tiểu cầu.

ADR khác: Co giật, vã mồ hôi, đau cơ, dị cảm, tác dụng ngoại tháp, rối loạn giấc ngủ, trầm cảm, lú lẫn, ù tai, hạ huyết áp, rụng tóc.

Liều lượng và cách dùng

Liều lượng clorpheniramin và dexclorpheniramin được sử dụng tùy theo đáp ứng và sự dung nạp của từng bệnh nhân. Liều lượng dexclorpheniramin chỉ khoảng một nửa liều clorpheniramin.

Cách dùng:

Viên nén, sirô: Uống lúc no hoặc trước khi đi ngủ. Viên tác dụng kéo dài: không nhai, không bẻ. Thuốc tiêm: tiêm dưới da, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm trong vòng 1 phút. Dạng viên tác dụng kéo dài không khuyên dùng cho trẻ em. Viên tác dụng kéo dài 12 mg duy trì giải phóng được chất trong vòng 12 giờ.

Liều dexclorpheniramin bằng khoảng 50% liều clopheniramin. Liều lượng thay đổi tùy theo từng người bệnh, phụ thuộc vào đáp ứng và dung nạp của từng người bệnh.

Liều lượng:

Viêm mũi dị ứng theo mùa hoặc quanh năm, mày đay :

Người lớn: Clorpheniramin maleat:

Uống: 4 mg cách 4 - 6 giờ/lần. Tối đa: 24 mg/ngày (người cao tuổi tối đa 12 mg/ngày)

Trẻ em: Uống: 1 tháng tuổi - 2 tuổi: 1 mg, 2 lần/ngày; 2 - 6 tuổi: 1 mg cách 4 - 6 giờ/lần, tối đa 6 mg/ngày; 6 - 12 tuổi: 2 mg, cách 4 - 6 giờ/lần, tối đa: 12 mg/ngày; 12 - 18 tuổi: 4 mg cách 4 - 6 giờ/lần, tối đa 24 mg/ngày.

Điều trị hỗ trợ (bổ sung) sốc phản vệ: Tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch trong 1 phút.

Người lớn: 10 mg, có thể lặp lại nếu cần cho tới tối đa 4 liều/24 giờ. Trẻ em dưới 6 tháng: 250 microgam/kg (tối đa 2,5 mg), lặp lại nếu cần, tối đa: 4 lần/24 giờ. 6 tháng - 6 tuổi: 2,5 mg, lặp lại nếu cần, tối đa: 4 lần/24 giờ. 6 - 12 tuổi: 5 mg, lặp lại nếu cần, tối đa: 4 lần/24 giờ. 12 - 18 tuổi: 10 mg, lặp lại nếu cần, tối đa: 4 lần/24 giờ.

Dexclorpheniramin maleat: liều cho bằng 1/2 liều clorpheniramin maleat.

Viên tác dụng kéo dài: Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: Mỗi 12 giờ uống 1 viên, ngày uống không quá 2 viên, nuốt nguyên vẹn, không bẻ viên.

Phản ứng dị ứng cấp: Uống 12 mg, chia 1 - 2 lần.

Phản ứng dị ứng không biến chứng: 5 - 20 mg, tiêm bắp, dưới da, hoặc tĩnh mạch.

Điều trị hỗ trợ trong sốc phản vệ: 10 - 20 mg, tiêm tĩnh mạch.

Tương tác thuốc

Các thuốc ức chế monoamin oxydase làm kéo dài và tăng tác dụng kháng muscarin của thuốc kháng histamin.

Ethanol hoặc các thuốc an thần gây ngủ có thể tăng tác dụng ức chế hệ TKTW của clorpheniramin.

Clorpheniramin ức chế chuyển hóa phenytoin và có thể dẫn đến ngộ độc phenytoin.

Các thuốc ức chế CYP3A4 như: Dasatinib, pramiprantid làm tăng nồng độ hoặc tác dụng của clorpheniramin.

Thuốc làm giảm tác dụng của các chất ức chế cholinesterase và betahistidin.

Người bệnh dùng thuốc ức chế monoamin oxidase (MAO) trong vòng 14 ngày, tính đến thời điểm điều trị bằng clorpheniramin vì tính chất kháng muscarin của clorpheniramin bị tăng lên bởi các chất ức chế MAO.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén tác dụng kéo dài dễ nơi khô, mát. Sirô dễ nơi mát và tối. Thuốc tiêm tránh ánh sáng. Bảo quản dưới 30 °C.

Tương kỵ

Clorpheniramin tương kỵ với calci clorid, kanamycin sulfat, noradrenalin acid tartrat, pentobarbital, meglumin adipiodon.

Quá liều và xử trí

Liều gây chết của clorpheniramin khoảng 25 - 50 mg/kg thể trọng. Những triệu chứng và dấu hiệu quá liều bao gồm ngủ nhiều, kích thích nghịch thường hế TKTW, loạn tâm thần, cơn động kinh, ngừng thở, co giật, tác dụng kháng muscarin, phản ứng loạn trương lực và trụy tim mạch, loạn nhịp.

Điều trị triệu chứng và hỗ trợ chức năng sống, cần chú ý đặc biệt đến chức năng gan, thận, hô hấp, tim và cân bằng nước, điện giải. Rửa dạ dày hoặc gây nôn bằng sirô ipecacuanha. Sau đó, cho dùng than hoạt và thuốc tây để hạn chế hấp thu.

Khi gặp hạ huyết áp và loạn nhịp, cần được điều trị tích cực. Có thể điều trị co giật bằng tiêm tĩnh mạch diazepam hoặc phenytoin. Có thể phải truyền máu trong những ca nặng.

Thông tin qui chế

Clorpheniramin 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

Abochlorphe; Agitec-F; Allerfar; Allermine; Axcel Chlorpheniramine; Clophehadi; Codofril; Coldrine; Histotoc; pms-Chlorpheniramin; T-Lophe; Vudu-Clorpheniramin.

CLORPROMAZIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Chlorpromazine hydrochloride.

Mã ATC: N05AA01

Loại thuốc: Thuốc chống loạn thần phenothiazin điển hình (thứ hệ thứ nhất).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg.

Viên nang giải phóng chậm: 30 mg, 75 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg.

Dung dịch uống: 30 mg/ml, 40 mg/ml, 100 mg/ml

Sirô: 10 mg/5 ml, 25 mg/5 ml, 100 mg/5 ml. Ống tiêm: 25 mg/ml.

Thuốc đạn: 25 mg, 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Clorpromazin là một dẫn chất của phenothiazin có tác dụng chống loạn thần và nhiều tác dụng khác do chặn các thụ thể sau xinap như:

Thụ thể dopamin, chủ yếu dopamin D₂ ở vùng giữa hồi viền, có tác dụng chống loạn thần nhưng cũng có thể gây các triệu chứng ngoại tháp. Do chặn dopamin ở não nên luân chuyển dopamin ở

não cũng tăng lên;

Thụ thể serotonin (5-HT₁ và 5-HT₂) có tác dụng giải lo âu, chống tính hung hăng gây gổ, làm giảm tác dụng ngoại tháp, làm tăng cân; Thụ thể histamin (thụ thể H₁), có tác dụng an thần, buồn ngủ, chống nôn;

Thụ thể alpha₁ và alpha₂, adrenalin, có tính chất chống lại tác dụng của hệ thần kinh giao cảm, làm giảm huyết áp, làm tim đập nhanh; Thụ thể muscarin, làm khô miệng, táo bón, nhưng tác dụng kháng cholin có thể làm giảm tác dụng ngoại tháp.

Ngoài ra, thuốc còn có thể làm giảm giải phóng hormon hạ đồi và tuyến yên, ức chế trung tâm điều hòa thân nhiệt, làm giãn cơ xương.

Dược động học:

Hấp thu: Clorpromazin hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa và đường tiêm. Sau khi uống, thuốc phải chuyển hóa nhiều (trong niêm mạc đường tiêu hóa) trong thời gian hấp thu và chuyển hóa bước đầu qua gan. Chưa rõ ở người clorpromazin và các chất chuyển hóa có qua tuần hoàn ruột - gan không.

Cùng một liều uống, nồng độ đỉnh thuốc trong huyết tương thay đổi rất nhiều giữa các cá nhân.

Sự thay đổi này được coi là do sự khác nhau giữa các cá nhân về sinh khả dụng, có thể do khác nhau có tính chất di truyền về tốc độ chuyển hóa bước đầu.

Sau khi uống clorpromazin dưới dạng viên, thuốc bắt đầu tác dụng trong vòng 30 - 60 phút và kéo dài trong 4 - 6 giờ. Sau khi uống viên giải phóng chậm, thuốc bắt đầu tác dụng khoảng 30 - 60 phút và kéo dài trong 10 - 12 giờ. Sau khi đặt thuốc hậu môn, thuốc bắt đầu tác dụng thường chậm hơn so với uống và thuốc tác dụng kéo dài trong 3 - 4 giờ. Phân bố: Clorpromazin được phân bố rộng rãi trong đa số các mô và dịch trong cơ thể. Thuốc qua hàng rào máu - não; nồng độ thuốc trong não cao hơn trong huyết tương. 92 - 97% clorpromazin gắn vào protein, chủ yếu là albumin ở nồng độ thuốc trong huyết tương 0,01 - 1 microgam/ml. Clorpromazin và các chất chuyển hóa qua nhau thai và vào sữa mẹ.

Đào thải: Thuốc chuyển hóa mạnh chủ yếu trong gan và thận. Khoảng 10 - 12 chất chuyển hóa đã xác định được ở người. Các con đường chuyển hóa của clorpromazin bao gồm hydroxyl hóa và liên hợp với acid glucuronic, N-oxy hóa, oxy hóa nguyên tử sulfur và khử nhóm alkyl. Tuy nữa đời huyết tương của bản thân clorpromazin đã được báo cáo là vào khoảng 30 giờ, đào thải các chất chuyển hóa có thể rất kéo dài.

Chỉ định

Trạng thái loạn thần cấp và mạn tính (tâm thần phân liệt cấp, mạn tính).

Làm giảm cơn hung phấn cấp như trong bệnh lưỡng cực.

Kiểm soát các hành vi kích động, bạo lực gây hấn ở người lớn và trẻ em đôi khi gấp ở một số loạn thần khác.

Một số chỉ định khác: Điều trị bổ trợ ngắn ngày cho lo âu nặng, làm giảm lo lắng trước khi phẫu thuật ở người lớn và trẻ em.

Điều trị chống một vài dạng nôn, buồn nôn ở người lớn và trẻ em. Thuốc không hiệu quả đối với buồn nôn và nôn do đi tàu xe.

Điều trị nắc liên tục khó trị.

Điều trị phụ trong uốn ván ở người lớn và trẻ em. Dùng trong đồng miên liệu pháp (giảm thân nhiệt).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với clorpromazin hoặc với bất cứ thành phần nào khác của dạng thuốc. Có thể có mẫn cảm chéo với các phenothiazin khác. Bệnh glôcôm góc đóng.

Bí tiểu tiện do phì đại tuyến tiền liệt. Tiền sử giảm bạch cầu hạt.

Úc chế hệ thần kinh trung ương nặng, hôn mê, bệnh nặng ở gan

hoặc tim.

Bệnh nhược cơ.

Thận trọng

Trong khi dùng clorpromazin nếu thấy sốt cao không rõ nguyên nhân, phải ngừng thuốc ngay vì có thể là hội chứng sốt cao ác tính hay gấp do dùng thuốc chống loạn thần. Cần chú ý đến tình trạng cơ thể mất nước.

Clorpromazin có thể gây kéo dài khoảng cách QT. Tác dụng này có nguy cơ gây xoắn đinh, nguy cơ này tăng lên khi có nhịp tim chậm, giảm kali huyết, QT kéo dài bẩm sinh hay mắc phải (do kết hợp với các thuốc khác dễ gây kéo dài QT).

Thận trọng khi dùng thuốc cho người bị ung thư vú hoặc bị u phụ thuộc prolactin khác vì có thể làm tăng nồng độ prolactin.

Thuốc có thể làm thay đổi điều hòa thân nhiệt hoặc che lấp đặc tính của các thuốc khác do tác dụng làm mất nôn.

Clorpromazin không được dùng cho người cao tuổi bị loạn thần do sa sút trí tuệ vì có thể gây tăng nguy cơ tai biến mạch não.

Thận trọng khi dùng thuốc cho người cao tuổi vì dễ gây hạ huyết áp thê đứng, buồn ngủ, triệu chứng ngoại tháp, táo bón mạn tính, phì đại tuyến tiền liệt.

Thận trọng khi dùng thuốc cho người mắc các bệnh tim phổi vì thuốc có tác dụng của quinidin, làm tim đập nhanh, hạ huyết áp thê đứng.

Thận trọng khi dùng cho người bị bệnh gan, thận nặng vì nguy cơ tích lũy thuốc.

Phải theo dõi mắt, huyết học đều đặn khi dùng thuốc kéo dài.

Tránh ngừng thuốc đột ngột và chú ý thuốc tiêm có chứa sulfit có thể gây phản ứng dị ứng mạnh.

Thời kỳ mang thai

Duy trì cân bằng trạng thái tâm trí cho người mẹ suốt trong thời kỳ mang thai là điều mong muốn. Khi đã dùng thuốc, cần phải duy trì liều tối thiểu có hiệu quả suốt trong thời kỳ mang thai. Clorpromazin có thể kéo dài chuyển dạ và phải ngừng thuốc cho tới khi cổ tử cung mở được 3 tới 4 cm. Cần phải theo dõi trẻ sơ sinh vì khi mẹ dùng liều cao, trẻ có thể có các dấu hiệu của tác dụng atropin (tim đập nhanh, tăng kích thích, trưởng bụng, chậm đại tiện phân xú), các dấu hiệu ngoại tháp (tăng trương lực cơ, run), ngủ li bì. Dùng thuốc chống loạn thần ở phụ nữ mang thai không khác ở người không mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc vào sữa, ngừng cho con bú khi dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn của clorpromazin thường phụ thuộc vào liều dùng, thời gian điều trị và bệnh lý. Ngoài ra, ở những người có bệnh về tim, gan, máu, nguy cơ xảy ra các tác dụng không mong muốn cao hơn. Các ADR thường biểu hiện ở hệ tim mạch và hệ thần kinh trung ương.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, chóng mặt, hạ huyết áp, nhất là huyết áp thê đứng khi tiêm tĩnh mạch, nhịp nhanh.

Hệ thần kinh: Loạn động muộn khi điều trị lâu dài, hội chứng Parkinson, trạng thái bồn chồn không yên.

Nội tiết: Chứng vú to ở đàn ông, tăng tiết sữa. Tiêu hóa: Khô miệng, nguy cơ sâu răng.

Tim: Loạn nhịp.

Da: Phản ứng dị ứng, tăng mẫn cảm với ánh sáng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Táo bón.

Sinh dục - tiết niệu: Bí tiểu tiện. Mắt: Rối loạn điều tiết.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Hệ thần kinh: Hội chứng ác tính do thuốc an thần kinh.

Toàn thân: Các phản ứng dị ứng bao gồm cả sốc phản vệ.

Máu: Giảm bạch cầu hạt, tăng bạch cầu ura eosin, giảm tiểu cầu, thiếu máu.

Sinh dục - tiết niệu: Liệt dương, rối loạn xuất tinh. Gan: Viêm gan, vàng da do ứ mật.

Mắt: Biến đổi giác mạc và thùy tinh thể, bệnh võng mạc biểu mô, bệnh võng mạc nhiễm sắc tố.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tác dụng không mong muốn của clorpromazin phụ thuộc vào liều dùng, thời gian điều trị và thường biểu hiện ở hệ tim mạch và hệ thần kinh. Ở hệ tim mạch, thường xảy ra hạ huyết áp, nhất là huyết áp tư thế đứng. Khi uống, nhất là khi tiêm và ở người cao tuổi, phải nằm nghỉ ít nhất 30 phút sau khi tiêm. Để tránh xảy ra xoắn đinh, người bệnh phải dùng đủ nước, kiểm tra kali huyết, không phối hợp với các thuốc làm giảm kali huyết hoặc dễ gây xoắn đinh.

Ở hệ thần kinh, hội chứng Parkinson có thể điều trị bằng các thuốc chống Parkinson có tính chất kháng cholin hoặc bằng amantadin. Nguy hiểm nhất là hội chứng ác tính do thuốc loạn thần kinh có thể gây tử vong. Phải ngừng thuốc ngay. Điều trị cấp cứu và hỗ trợ. Không có điều trị đặc hiệu. Dùng dantrolen hoặc bromocriptin có thể giúp ích. Loạn động muộn: Phải giảm liều thuốc hoặc ngừng thuốc khi thấy xuất hiện những dấu hiệu sớm nhất của loạn động muộn để phòng bệnh không hồi phục.

Liều lượng và cách dùng**Cách dùng:**

Clorpromazin không được tiêm dưới da vì có thể gây hoại tử da nặng. Clorpromazin hydroclorid có thể uống, tiêm bắp sâu, hoặc tiêm trực tiếp tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch. Tiêm tĩnh mạch trực tiếp chỉ dùng để chống nôn trong khi phẫu thuật và để điều trị hỗ trợ trong bệnh uốn ván. Tiêm truyền tĩnh mạch chỉ dùng để điều trị nắc kéo dài khó trị. Khi tiêm, người bệnh phải nằm ít nhất 30 phút sau khi tiêm.

Tiêm bắp: Thuốc có thể pha loãng với dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dung dịch procain hydroclorid 2%. Nếu tiêm tĩnh mạch trực tiếp, thuốc tiêm phải pha loãng với dung dịch natri clorid 0,9% để có nồng độ không vượt quá 1 mg/ml và tiêm với tốc độ 1 mg/phút ở người lớn và 0,5 mg/phút ở trẻ em. Để truyền tĩnh mạch, thuốc tiêm phải pha vào 500 - 1000 ml dung dịch natri clorid 0,9% và truyền chậm.

Liều lượng:

Liều lượng thay đổi tùy theo từng người bệnh và thể bệnh.

Bệnh loạn thần:

Người lớn: Không nằm viện: nhẹ (lo âu nhiều, căng thẳng, kích động), liều khởi đầu thông thường: Uống 30 - 75 mg/ngày chia làm 2 - 4 lần. Nếu bệnh nặng vừa: 25 mg/lần uống 3 lần mỗi ngày. Sau 1 đến 2 ngày, có thể tăng liều dần, mỗi tuần tăng 2 lần vào khoảng 20 - 50 mg cho tới khi kiểm soát được triệu chứng. Nhiều người bệnh thấy đỡ trong tuần đầu điều trị, nhưng đáp ứng tối ưu có khi phải cần đến vài tuần hoặc tháng. Khi đạt được liều tối ưu, phải duy trì liều này trong 2 tuần và sau đó giảm dần cho tới khi đạt được liều thấp nhất có hiệu quả. Liều thông thường trong thời gian điều trị duy trì là 200 mg mỗi ngày, có trường hợp đã dùng tối liều 800 mg/ngày.

Để có tác dụng nhanh, tiêm bắp sâu: Liều đầu tiên 25 mg, liều này có thể nhắc lại sau 1 giờ nếu cần. Khi bệnh đã đỡ, cho uống với liều 25 - 50 mg/lần, 3 lần mỗi ngày.

Người bệnh nằm viện: Liều thông thường tiêm bắp: 25 mg. Một giờ sau, tiêm thêm 25 - 50 mg nếu cần. Liều tiêm bắp tiếp theo

phải tăng dần trong vài ngày tới liều tối đa 400 mg cách 4 - 6 giờ cho tới khi kiểm soát được triệu chứng. Thông thường, bệnh nhân trở lại yên tĩnh, hợp tác trong vòng 24 - 48 giờ sau khi bắt đầu điều trị. Lúc đó, thay tiêm bằng uống và liều tăng lên cho tới khi bệnh nhân trở nên bình tĩnh. Liều uống 500 mg/ngày thường đủ cho đa số người bệnh, nhưng cũng có trường hợp phải dùng đến 2 g/ngày. Trẻ em từ 6 tháng trở lên: Liều uống khởi đầu thông thường: 0,55 mg/kg cách 4 - 6 giờ /lần nếu cần. Liều khởi đầu dùng viên đặt: 1,1 mg/kg cách 6 - 8 giờ/lần nếu cần. Liều tiêm bắp thường dùng: 0,55 mg/kg cách 6 - 8 giờ/lần nếu cần. Liều tiếp theo có thể tăng dần nếu cần.

Ở trẻ em bị bệnh nặng, có thể dùng liều cao hơn (50 - 100 mg/ngày); một số cần tới liều 200 mg/ngày. Liều tối đa tiêm bắp ở trẻ dưới 5 tuổi và trẻ có cân nặng dưới 22,7 kg: 40 mg/ngày. Liều tối đa tiêm bắp ở trẻ em 5 - 12 tuổi và có cân nặng 22,7 - 45,5 kg không được vượt quá 75 mg/ngày.

Buồn nôn và nôn, người lớn: Uống: 10 - 25 mg, cách 4 - 6 giờ/lần nếu cần. Đặt thuốc hậu môn: 100 mg, cách 6 - 8 giờ/lần nếu cần. Tiêm bắp: 25 mg. Nếu không bị hạ huyết áp, có thể tiêm bắp thêm 25 - 50 mg, cách 3 - 4 giờ/lần nếu cần, cho tới khi hết nôn; lúc đó thay tiêm bằng uống.

Trẻ em: Từ 6 tháng tuổi trở lên: Uống: 0,55 mg/kg cách 4 - 6 giờ/lần, nếu cần. Đặt thuốc hậu môn: 1,1 mg/kg cách 6 - 8 giờ/lần nếu cần. Tiêm bắp: 0,55 mg/kg cách 6 - 8 giờ/lần nếu cần. Liều tối đa giống liều tối đa dùng trong bệnh loạn thần.

Náu liên tục khó trị: Người lớn, uống: 25 - 50 mg, 3 - 4 lần mỗi ngày. Nếu náu vẫn còn trong 2 - 3 ngày, tiêm bắp 25 - 50 mg. Nếu vẫn náu, cho truyền tĩnh mạch chậm 25 - 50 mg.

Uốn ván: Người lớn, tiêm bắp: 25 - 50 mg, 3 - 4 lần mỗi ngày. Thường kết hợp với barbiturat. Tiêm tĩnh mạch trực tiếp: 25 - 50 mg. Trẻ em: Liều dùng giống như trên.

Chóng nôn lo âu trước phẫu thuật: Người lớn: Uống 25 - 50 mg, 2 - 3 giờ trước khi phẫu thuật. Nếu tiêm bắp: 12,5 - 25 mg cho 1 - 2 giờ trước khi phẫu thuật. Trẻ em từ 6 tháng tuổi trở lên, liều uống hay tiêm bắp: 0,55 mg/kg cho 2 - 3 giờ hoặc 1 - 2 giờ trước khi phẫu thuật.

Người cao tuổi, yếu: 1/3 đến 1/2 liều người lớn.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp với nilotinib, tamoxifen, thioridazine, ziprasidone. Tăng tác dụng/độc tính: Clorpromazin có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của rượu (ethyl), thuốc giảm đau (opioid), thuốc kháng cholin; thuốc chẹn beta; thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương; các thuốc có cơ chất CYP 2D6; desmopressin; fesoterodine; haloperidol; thuốc gây kéo dài khoảng QT; tamoxifen, thioridazine, acid valproic, ziprasidone.

Nồng độ/tác dụng của clorpromazin có thể tăng do: Chất ức chế acetylcholinesterase; alfuzosin; thuốc chống bệnh sốt rét; thuốc chẹn beta; ciprofloxacin; chất ức chế CYP 2D6 (mạnh); darunavir; gadobutrol; haloperidol; các bào chế có lithi; nilotinib; pramlintide; tetrabenazine.

Tác dụng bị giảm: Clorpromazin có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của amphetamine; thuốc chống Parkinson (thuốc chủ vận dopamin); tramadol.

Nồng độ/tác dụng của clorpromazin có thể bị giảm do các thuốc kháng acid dạ dày; các thuốc có lithi.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ từ 15 - 30 °C. Tránh ánh sáng. Dung dịch uống hoặc tiêm có thể biến màu vàng nhạt, nhưng nếu biến màu rõ rệt hoặc có kết tủa, phải loại bỏ.

Tương kỵ

Clorpromazin tương kỵ lý hóa với một số thuốc. Tương kỵ phụ thuộc vào một số yếu tố như nồng độ các thuốc, các dung dịch pha đặc hiệu, pH, nhiệt độ. Phải tham khảo thông tin. Không nên trộn lẫn clorpromazin trong cùng một bơm tiêm với các thuốc khác.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Chủ yếu là ức chế hệ thần kinh trung ương đi đến hôn mê, hội chứng Parkinson rất nặng, hạ huyết áp, rối loạn hô hấp tim mạch.

Xử trí: Điều trị triệu chứng, không có thuốc đặc trị. Phải theo dõi hô hấp và tim mạch liên tục (có nguy cơ khoảng QT kéo dài) cho tới khi bệnh nhân hồi phục.

Thông tin quy chế

Clorpromazin 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 quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại

Aminazin; Fabmina.

CLORPROPAMID

Tên chung quốc tế: Chlorpropamide.

Mã ATC: A10BB02.

Loại thuốc: Thuốc chống đái tháo đường nhóm sulfonylurê.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 100 mg, 250 mg, 500 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Là thuốc hạ đường máu thuộc nhóm sulfonylurê thế hệ thứ nhất. Clorpropamid gây giảm đường huyết chủ yếu do kích thích tế bào beta tuyến tụy tiết insulin nội sinh. Giống như các sulfonylurê khác, clorpropamid chỉ có tác dụng khi tế bào beta còn một phần hoạt động. Dùng dài ngày, các sulfonylurê còn có một số tác dụng khác ngoài tụy góp phần làm giảm đường huyết, như tăng sử dụng glucose ở ngoại vi, ức chế tạo glucose ở gan và có thể cả tăng tính nhạy cảm hoặc số lượng thụ thể insulin ở ngoại vi. Clorpropamid cũng còn có tác dụng làm tăng khả năng hoạt động hoặc tận dụng lượng vasopressin còn lại lưu hành trong tuần hoàn với tế bào ống thận. Do đó, làm giảm lượng nước tiêu ở những người mắc bệnh đái tháo nhạt thể trung ương.

Hấp thu: Clorpropamid được hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa. Tác dụng hạ đường huyết của clorpropamid xuất hiện trong vòng 1 giờ, đạt cao nhất sau 3 - 6 giờ và còn tồn tại trong vòng 24 giờ sau. Trong số các thuốc sulfonylurê chống đái tháo đường hiện có, clorpropamid có thời gian tác dụng dài nhất. Sau khi uống dài ngày, thuốc không tích lũy trong huyết tương, tốc độ hấp thu và đào thải ổn định trong khoảng 5 - 7 ngày.

Phân bố: Clorpropamid liên kết mạnh với protein huyết tương (83 - 95%).

Thải trừ: Thuốc chuyển hóa ở gan (khoảng 80%), cả chất chuyển hóa và dạng chưa chuyển hóa thải trừ ra ngoài theo nước tiểu. Trong vòng 96 giờ, 80 - 90% liều uống thải trừ ra nước tiểu. Tốc độ thải trừ qua nước tiểu của clorpropamid phụ thuộc vào pH nước tiểu, sự thay đổi của pH nước tiểu có thể ảnh hưởng đến tác dụng hạ đường huyết của thuốc. Tốc độ thải trừ clorpropamid tăng lên trong trường hợp nước tiểu bị nhiễm kiềm và giảm khi nước tiểu bị acid hóa. Clorpropamid có nửa đời thải trừ khoảng 36 giờ.

Clorpropamid qua được nhau thai và sữa mẹ.

Chỉ định

Clorpropamid dùng điều trị bệnh đái tháo đường không phụ thuộc insulin (typ 2) mà không kiểm soát được đường huyết đầy đủ bằng chế độ ăn.

Chống chỉ định

Đái tháo đường phụ thuộc insulin (typ 1).

Đái tháo đường nhiễm toan - ceton, tiền hôn mê đái tháo đường.

Phẫu thuật lớn, nhiễm khuẩn nặng hoặc chấn thương nặng.

Suy thận, suy gan hoặc suy tuyến giáp nặng.

Có tiền sử dị ứng với sulfamid.

Thời kỳ mang thai hoặc cho con bú.

Thận trọng

Khi dùng các sulfonylurê có thể xảy ra hạ glucose huyết. Để tránh những đợt hạ glucose huyết, cần thận trọng đối với người bị bệnh thận hoặc gan, vì cả hai bệnh này làm tăng nguy cơ hạ glucose huyết. Người cao tuổi, ốm yếu, thiếu dinh dưỡng, thiếu năng tuyển thượng thận hoặc tuyến yên thường rất nhạy cảm với sự giảm glucose huyết của các thuốc chống đái tháo đường và có thể khó nhận ra tình trạng hạ glucose huyết (đặc biệt ở người cao tuổi và ở người đang dùng các thuốc chẹn beta adrenergic).

Do nửa đời thải trừ của clorpropamid dài, nên với bệnh nhân hạ glucose huyết trong khi điều trị, phải theo dõi sát liều và cho ăn nhiều bữa ít nhất trong 3 - 5 ngày. Có thể nhập viện và tiêm tĩnh mạch glucose.

Khi người bệnh đã ổn định theo một chế độ điều trị nào đó mà bị sốt, chấn thương, nhiễm khuẩn hoặc phẫu thuật, cần phải ngừng clorpropamid và thay bằng insulin. Vì trong những trường hợp này, các sulfonylurê thường không đủ hiệu lực để kiểm soát đái tháo đường. Phải theo dõi định kỳ glucose huyết và glucose niệu.

Sử dụng thận trọng với bệnh nhân lái tàu xe và vận hành máy móc (do thuốc có nguy cơ hạ đường huyết)

Sử dụng thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử rối loạn chuyển hóa porphyrin gan vì thuốc có thể làm trầm trọng thêm tình trạng này.

Thời kỳ mang thai

Không được dùng clorpropamid cho người mang thai. Clorpropamid gây dị dạng và chậm phát triển thai nhi (insulin được lựa chọn trong điều trị đái tháo đường khi mang thai).

Thời kỳ cho con bú

Clorpropamid bài tiết vào sữa. Không khuyến cáo dùng thuốc này với phụ nữ đang trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hầu hết các tác dụng không mong muốn của clorpropamid là phụ thuộc liều, sẽ mất dần hoặc về bình thường sau khi giảm liều hoặc ngừng thuốc.

Các tác dụng phụ của clorpropamid bao gồm rối loạn tiêu hóa như chán ăn, buồn nôn, nôn, đau thượng vị, đau bụng, táo bón, tiêu chảy, tăng thèm ăn và các triệu chứng thần kinh như đau đầu, suy nhược, chóng mặt, dị cảm.

Quá mẫn cảm hoặc các phản ứng đặc ứng như vàng da, phát ban, rối loạn máu, thường xảy ra trong vòng 6 tuần đầu sau khi bắt đầu điều trị, thường là nhẹ và hồi phục sau khi ngừng thuốc. Clorpropamid gây ra vàng da úm mật. Rối loạn chuyển hóa porphyrin gan và phản ứng giống như disulfiram (xem tương tác thuốc - rượu).

Giống như các sulfonylurê, clorpropamid đôi khi có thể gây giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và thiếu máu nhẹ. Những tác dụng bất lợi trên huyết học thường là lành tính và giảm dần sau khi ngừng thuốc. Ngoài ra, thuốc cũng có thể gây mất bạch cầu hạt, tan huyết, thiếu máu bất sản và tăng bạch cầu ái toan.

Hạ đường huyết quá mức có thể do quá liều hoặc trong quá trình điều trị kết hợp với thuốc hạ đường huyết khác. Nếu hạ đường huyết xảy ra, ngay lập tức đánh giá và điều chỉnh liều insulin hoặc clorpropamid.

Tăng cân, cơ chế có thể do sự gia tăng bài tiết insulin (tăng thèm ăn), kích thích thủy phân lipid trong mô mỡ, hoặc tăng nồng độ leptin trong máu.

Phù nề kèm giảm natri huyết, có thể do tăng hoạt tính của hormon chống lợn niệu.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thường uống clorpropamid mỗi ngày một lần vào bữa ăn sáng. Nếu kém dung nạp có thể chia làm 2 lần trước bữa ăn sáng và tối. Trong khi dùng thuốc, vẫn phải duy trì chế độ ăn kiêng của người bệnh đái tháo đường.

Liều dùng:

Liều người lớn: Thay đổi theo từng người tùy mức độ nặng nhẹ của bệnh. Khởi đầu thường dùng 250 mg/ngày, sau đó cứ 3 - 5 ngày lại tăng hoặc giảm thêm 50 - 125 mg cho tới khi kiểm soát đái tháo đường có kết quả. Liều duy trì thường là 250 mg/ngày. Một số người bệnh đái tháo đường nhẹ đáp ứng tốt với liều 100 mg hoặc thấp hơn. Người bệnh nặng phải dùng liều 500 mg/ngày. Bệnh nhân không đáp ứng với liều 500 mg/ngày thường cũng không đáp ứng với liều cao hơn; không khuyến cáo dùng liều duy trì vượt quá 750 mg/ngày.

Với người cao tuổi dễ nhạy cảm với tác dụng hạ đường huyết của clorpropamid do vây liều khởi đầu nên từ 100 - 125 mg, ngày 1 lần, sau đó cứ 3 - 5 ngày tăng thêm hoặc giảm 50 - 125 mg cho tới khi đạt kết quả.

Người suy thận: Với bệnh nhân có $\text{Cl}_{\text{cr}} < 50 \text{ ml/phút}$ nên tránh sử dụng. Với bệnh nhân thẩm phân (lọc máu ngoài thận) thay thế bằng lọc máu hấp phụ. Với bệnh nhân lọc màng bụng không cần dùng liều bổ sung.

Người suy gan: Giảm liều là cần thiết do thuốc chuyển hóa mạnh ở gan.

Tương tác thuốc

Các thuốc sau đây có thể tương tác với clorpropamid:

Rượu: Phản ứng giống disulfiram (co cứng cơ bụng, buồn nôn, nôn, nhức đầu, đỏ bừng, hạ đường huyết) có thể xảy ra với mọi sulfonylure nhưng hay gặp nhất với clorpropamid. Cơ chế có thể do việc dùng đồng thời clorpropamid và rượu làm tăng nồng độ acetaldehyd trong huyết tương.

Glucocorticoid, amphetamine, barbiturates, salbutamol, terbutalin, hydantoin, baclofen, bumetanid, thuốc chẹn calci, acetazolamide, clorthalidon, thuốc uống tránh thai, ACTH, dextrothyroxine, adrenalin, acid ethacrynic, furosemide, thuốc lợi tiểu thiazide, hormon tuyến giáp khi phối hợp với clorpropamid có thể làm tăng nồng độ glucose trong máu, có thể cần phải điều chỉnh liều lượng của một hoặc cả hai thuốc.

Alopurinol: Tăng nguy cơ hạ đường huyết do ức chế tiệt clorpropamid ở thận.

Steroid tăng đường, androgen: Tăng nguy cơ hạ đường huyết, có thể phải điều chỉnh liều thuốc đái tháo đường.

Thuốc chống đông máu, dẫn xuất coumarin và indandion: Khởi đầu có thể làm tăng nồng độ của cả thuốc chống đông máu và sulfonylure trong huyết tương; nếu tiếp tục điều trị có thể xảy ra giảm nồng độ thuốc chống đông máu trong huyết tương và tăng chuyển hóa của sulfonylure ở gan.

Các thuốc chống viêm không steroid, cloramphenicol, clofibrate, các chất ức chế monoaminooxydase, probenecid, salicylat, sulfonamid

làm tăng nguy cơ hạ đường huyết do cạnh tranh đẩy sulfonylure ra khỏi liên kết với protein huyết tương.

Các thuốc chẹn beta có thể làm che lấp một số triệu chứng của hạ đường huyết (đánh trống ngực, nhịp tim nhanh), cần tăng cường theo dõi người bệnh.

Ketoconazole, miconazole: Làm giảm chuyển hóa của sulfonylure, dẫn đến hạ đường huyết nặng.

Rifampicin: Làm tăng chuyển hóa của sulfonylure.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản dưới 40 °C, tốt nhất là 15 - 30 °C, trong bao gói kín.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng:

Hạ glucose huyết (bồn chồn, liên tục ớn lạnh, đổ mồ hôi, lú lẫn, giảm thân nhiệt, da tái nhợt, khó khăn trong tập trung suy nghĩ, buồn ngủ, đói cồn cào, liên tục đau đầu, đau bụng, liên tục buồn nôn, tình trạng kích động, nhịp tim nhanh, con động kinh, run, đi không vững, mệt mỏi hoặc yếu ớt, thi giác thay đổi, liên tục nôn, hôn mê). Có thể kéo dài vài ngày vì thuốc thải trừ chậm.

Xử trí:

Trường hợp nhẹ: Điều trị hạ đường huyết bằng cách ăn ngay một ít đường viên glucose, nước hoa quả, hay dùng nhất là uống một cốc nước pha thêm 2 - 3 thìa cà phê đường.

Điều chỉnh liều thuốc chống đái tháo đường. Nếu cần phải điều chỉnh lại khẩu phần ăn.

Trường hợp nặng: Nếu có triệu chứng hạ đường huyết nặng, phải cấp cứu ngay.

Nếu nghi ngờ hoặc chẩn đoán hôn mê do hạ glucose máu, người bệnh cần được tiêm truyền nhanh dung dịch ưu trương glucose 50%, sau đó tiếp tục truyền dung dịch glucose 10% với tốc độ có thể duy trì glucose huyết ở mức độ trên 5,6 mmol/lít (1 000 mg/lít). Cần theo dõi người bệnh trong vòng 24 đến 48 giờ, vì tình trạng hạ glucose máu có thể tái phát mặc dù người bệnh có vẻ bình phục về lâm sàng. Thời kỳ này có thể kéo dài từ 3 đến 5 ngày hoặc lâu hơn.

Thông tin qui chế

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

CLORTALIDON

Tên chung quốc tế: Chlortalidone.

Mã ATC: C03BA04.

Loại thuốc: Lợi tiểu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 15 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Clortaldion là một sulfonamid có tác dụng giống các thuốc lợi tiểu thiazid. Tùy theo liều, clortaldion làm tăng thải trừ muối và nước, do ức chế tái hấp thu Na^+ và Cl^- trong các ống thận. Do tăng bài xuất Na^+ , dẫn đến tăng thải trừ thứ phát K^+ và bicarbonat và thuốc cũng có nguy cơ làm tăng thải trừ Mg^{2+} , như vậy làm giảm khả năng hấp thụ K^+ . Do đó trong khi điều trị, có thể phải cho thêm Mg^{2+} để xử trí những trường hợp giảm kali huyết khó chữa. Clortaldion làm giảm thải trừ calci. Tác dụng chống tăng huyết áp của clortaldion xuất hiện dần dần và thường đạt hiệu quả tối đa ở ngay những liều thấp 12,5 - 25 mg. Nên dùng liều tối ưu thấp nhất để tránh những tác dụng bất lợi về chuyển hóa. Tác dụng hạ huyết áp phát triển dần dần trong 1 - 2 tuần. Tác dụng lợi tiểu xuất hiện

trung bình 2 giờ sau khi uống thuốc và đạt mức tối đa sau khoảng 12 giờ. Tác dụng lợi tiểu của một liều thuốc có thể kéo dài 72 giờ. Tác dụng hạ huyết áp là do giảm thể tích huyết tương lúc ban đầu và giảm hiệu suất của tim. Trong điều trị liên tục, tác dụng chống tăng huyết áp là do giảm sức cản của toàn bộ mạch máu ngoại biên. Tác dụng này phát triển chậm hơn nhiều so với tác dụng lợi tiểu xuất hiện tức thời.

Clortalidon làm tăng tác dụng của những thuốc chống tăng huyết áp khác. Tác dụng chống hội chứng Ménière là do giảm tích nước nội dịch. Cần phải tránh những liều quá cao thường gây giảm kali huyết và những phản ứng bất lợi về chuyển hóa. Sự giảm kali huyết như vậy có thể là một biến chứng quan trọng ở một số người bệnh.

Dược động học

Sau khi uống, tác dụng đạt mức tối đa sau 2 - 6 giờ, sự hấp thu sau khi uống là 60 - 70%. Nửa đời trung bình trong huyết tương khoảng 35 - 55 giờ, và có thể kéo dài tới 81 giờ trong suy thận kèm vô niệu.

Trong máu, khoảng 75% thuốc liên kết với protein huyết tương. Thuốc chuyển hóa ở gan. Khoảng 50 - 65% thải ở dạng không đổi trong nước tiểu, 10% thải ở dạng không đổi trong mật.

Viên nén Thalitone bào ché với povidon làm tăng khả dụng sinh học của clortalidon thêm được 4 - 16% so với dung dịch uống. Vì vậy, viên nén Thalitone không tương đương sinh học với các dạng bào ché khác của clortalidon trên cơ sở so sánh mg với mg.

Chỉ định

Điều trị tăng huyết áp từ nhẹ đến vừa, dùng đơn độc hoặc phối hợp với những thuốc chống tăng huyết áp khác.

Dùng làm thuốc hỗ trợ trong điều trị phù do suy tim mạn mức độ nhẹ hoặc trung bình, xơ gan, và liệu pháp corticosteroid và oestrogen.

Clortalidon cũng có tác dụng tốt trong chứng phù do những thê khác nhau của rối loạn chức năng thận như hội chứng thận hư, viêm cầu thận cấp và suy thận mạn tính.

Thuốc lợi tiểu này có hiệu quả trong trường hợp cần bài niệu ở mức độ vừa; nếu cần bài niệu mạnh, nên dùng thuốc lợi tiểu quai.

Những nghiên cứu gần đây cho thấy clortalidon có hiệu quả điều trị tăng huyết áp tâm thu riêng lẻ ở người cao tuổi.

Chống chỉ định

Suy gan và suy thận nặng.

Bệnh gút thể hiện rõ.

Bệnh Addison.

Quá mẫn với clortalidon hoặc các thành phần khác của chế phẩm.

Mẫn cảm chéo với các thiazid hoặc sulfonamid khác.

Không dùng cho người vô niệu.

Thận trọng

Tuy không có chống chỉ định dùng clortalidon cho người bệnh đái tháo đường, nhưng cần chú ý đặc biệt đến chuyển hóa carbohydrate ở những người bệnh này.

Dùng thận trọng clortalidon đối với người xơ vữa động mạch vành hoặc động mạch não.

Clortalidon có thể gây nguy cơ loạn nhịp ở người thiếu máu cục bộ ở tim, nếu thuốc gây giảm kali huyết.

Dùng clortalidon thận trọng với người bệnh thận. Ở người bị bệnh thận, clortalidon hoặc những thuốc có liên quan có thể thúc đẩy urê huyết. Tác dụng tích lũy thuốc có thể phát triển ở người suy thận. Không nên dùng thuốc ở bệnh nhân có nồng độ creatinin trong huyết tương lớn hơn 2,5 mg/dl.

Dùng thận trọng clortalidon ở người suy gan mức độ nhẹ và trung bình hoặc bệnh gan tiến triển, vì những thay đổi nhỏ về cân bằng

dịch và chất điện giải có thể thúc đẩy hôn mê gan.

Phản ứng mẫn cảm có thể xảy ra ở người có tiền sử dị ứng hoặc hen phế quản.

Đã có thông báo về khả năng làm tăng bệnh hoặc kích hoạt bệnh lupus ban đỏ hệ thống của những thuốc lợi tiểu thiazid có liên quan cấu trúc với clortalidon. Tuy nhiên, không có thông báo về tác dụng gây lupus ban đỏ hệ thống sau khi uống clortalidon.

Cần sử dụng thận trọng ở người bị giảm kali huyết, giảm natri huyết và tăng calci huyết.

Thời kỳ mang thai

Các thuốc lợi tiểu thiazid và các thuốc có liên quan với thiazid có thể qua hàng rào nhau - thai và gây mất cân bằng điện giải nghiêm trọng trong thai, và những phản ứng khác như đã thấy ở người lớn. Cũng có thông báo về chứng giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh. Đặc biệt, trong 3 tháng cuối thai kỳ, những thuốc này được coi là không thích hợp, và nếu thật cần thiết, thì nên dùng liều rất thấp. Không nên dùng để điều trị tăng huyết áp trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Clortalidon bài tiết qua sữa với lượng rất nhỏ, và có thể gây những phản ứng không mong muốn ở trẻ bú sữa mẹ. Cần cân nhắc xem nên ngừng cho bú hoặc ngừng thuốc, có lưu ý đến nhu cầu điều trị bệnh của người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Clortalidon gây tăng bài tiết K⁺. Tác dụng bất lợi này phụ thuộc rõ rệt vào liều, do đó chỉ nên dùng clortalidon ở những liều thấp. Những liều trên 25 mg không làm tăng tác dụng chống tăng huyết áp, mà chỉ có thể làm tăng nguy cơ về các ADR. Nếu cần bài niệu mạnh, nên dùng thuốc lợi tiểu quai thay vì dùng liều cao clortalidon.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Chóng mặt, mệt mỏi, nhức đầu.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp tư thế đứng.

Tiêu hóa: Đau bụng.

Da: Mày đay.

Chuyển hóa: Giảm kali huyết, tăng acid uric huyết thanh, tăng glucose huyết, tăng lipid huyết thanh (tất cả những tác dụng này xảy ra với liều cao).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Chán ăn, liệt dương.

Tuần hoàn: Loạn nhịp tim (nguy cơ đặc biệt trong trường hợp bệnh thiếu máu cục bộ ở tim, kết hợp với giảm kali huyết).

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, táo bón.

Chuyển hóa: Giảm magnesi huyết, giảm natri huyết.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

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

Thần kinh trung ương: Dị cảm.

Da: Ban xuất huyết, viêm mạch.

Gan: Út mật trong gan/vàng da, viêm tụy.

Hô hấp: Suy hô hấp, viêm phổi, phù phổi.

Chuyển hóa: Tăng calci huyết, nhiễm kiềm giảm clor huyết.

Tiết niệu - sinh dục: Suy thận, viêm thận kẽ.

Mắt: Cận thị.

Sự tăng acid uric huyết thanh có thể thúc đẩy bệnh gút ở những người có tổ bầm bệnh này.

Rượu, các thuốc gây mê hoặc thuốc an thần làm tăng nguy cơ hạ huyết áp tư thế đứng.

Về các chất điện giải: Nếu có triệu chứng giảm kali huyết và nhiễm kiềm giảm clor huyết, cần phục hồi cân bằng điện giải.

Trong điều trị dài hạn với clortalidon, điều quan trọng là người

bệnh phải có đủ lượng K⁺ trong chế độ ăn. Nếu mất K⁺ tăng lên do ia chảy hoặc nôn, trong các trường hợp bị phù và trong điều trị đồng thời với digitalis, glucocorticoid hoặc ACTH và ở người bệnh xơ gan, cần phải bổ sung K⁺. Nếu uống K⁺, cũng cần xem xét nhu cầu về Mg²⁺, để làm tăng sự hấp thu K⁺.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Rối loạn điện giải có liên quan với liều, nhưng vẫn có thể xảy ra ngay cả với liều clortalidon thấp nhất. Cần phải xác định các chất điện giải trong huyết thanh trước điều trị và định kỳ trong khi điều trị. Xét nghiệm chất điện giải trong huyết thanh và nước tiểu đặc biệt quan trọng khi người bệnh nôn nhiều hoặc được tiêm truyền dịch.

Người bệnh dùng clortalidon cần được theo dõi về các dấu hiệu lâm sàng do mất cân bằng điện giải, gồm khô miệng, khát nước, yếu ớt, ngủ lịm, ngủ gà, bồn chồn, đau cơ hoặc chuột rút, mỏi cơ, hạ huyết áp, giảm bài niệu, nhịp tim nhanh, đánh trống ngực và các rối loạn tiêu hóa như buồn nôn và nôn.

Giảm kali huyết làm tăng độc tính của digitalis.

Sự thiếu hụt clorid nói chung nhẹ và thường không cần phải điều trị đặc biệt, trừ những trường hợp khác thường (bệnh gan hoặc thận). Nếu bị giảm natri huyết do pha loãng máu, có thể xảy ra ở những người bệnh phù vào lúc thời tiết nóng bức, biện pháp điều trị thích hợp là hạn chế uống nước hơn là dùng muối, trừ một số ít trường hợp giảm natri huyết đe dọa đời sống.

Liều lượng và cách dùng

Bắt đầu điều trị với liều thấp nhất có thể được, rồi dò liều tùy theo đáp ứng của người bệnh. Dùng một liều duy nhất vào bữa ăn buổi sáng, không cần chia làm nhiều lần uống.

Người lớn: Dùng uống:

Tăng huyết áp: Bắt đầu điều trị cho phần lớn người bệnh với một liều duy nhất hàng ngày 15 mg. Nếu không đạt tác dụng đầy đủ, có thể tăng liều lên 30 mg, và rồi lên một liều duy nhất mỗi ngày 45 - 50 mg. Những liều trên 25 mg thường rất ít khi có tác dụng chống tăng huyết áp tốt hơn, và sau một thời gian thuốc mới phát huy tác dụng, do đó phải đợi ít nhất 2 tuần.

Nếu cần phải có thêm hiệu lực, nên điều trị bổ sung với một thuốc chống tăng huyết áp khác.

Người cao tuổi: Phần lớn người bệnh cao tuổi không cần giảm huyết áp khẩn cấp, liều bắt đầu là 12,5 mg clortalidon mỗi ngày. Ngoài ra, khi dùng một thuốc để điều trị, liều tối đa hàng ngày không nên quá 25 mg clortalidon. Không dùng liều cao hơn vì có thể không an toàn.

Phù: Bắt đầu với liều 30 đến 60 mg hàng ngày hoặc 60 mg cách ngày. Một số người có thể cần đến liều 90 mg với khoảng cách thời gian như trên. Tuy nhiên, những liều cao hơn mức đó thường không cho kết quả lớn hơn. Một biện pháp khác là dùng thuốc lợi tiểu quai có hiệu lực mạnh hơn.

Liều duy trì: Thường thấp hơn liều ban đầu và được hiệu chỉnh tùy theo từng người. Hiệu lực được duy trì tốt khi dùng liên tục.

Khoảng cách thời gian dùng thuốc khi suy thận: Hệ số thanh thải creatinin nhỏ hơn 10 ml/phút cần cho thuốc 48 giờ/lần.

Điều trị hội chứng Ménière: Trong 4 - 6 tuần đầu, dùng 50 mg (đôi khi 100 mg) vào buổi sáng. Trường hợp có tác dụng tốt, giảm liều xuống mức thấp nhất có thể được, và thường ngừng thuốc sau 2 - 3 tháng điều trị.

Liều trẻ em: Thường dùng 2 mg/kg thể trọng, ngày uống một lần, mỗi tuần uống 3 ngày. Liều được điều chỉnh tùy theo đáp ứng của bệnh nhi.

Tương tác thuốc

Giảm tác dụng:

Phối hợp các thuốc chống viêm không steroid với clortalidon có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp.

Dùng đồng thời clortalidon với ma hoàng có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của clortalidon.

Dùng đồng thời clortalidon với yohimbin có thể làm giảm tác dụng lợi tiểu của clortalidon.

Nhựa cholestyramin làm giảm hấp thu các thiazid.

Clortalidon làm giảm tác dụng của các thuốc uống hạ đường huyết.

Tăng tác dụng:

Furosemid và các thuốc lợi tiểu quai khác có thể làm tăng tác dụng của clortalidon.

Tăng độc tính:

Độc tính có thể gia tăng khi dùng đồng thời clortalidon với các glycosid tim, hydrocortison, gossypol và bepridil (do giảm kali huyết), với lithi (do giảm độ thanh thải), với flecainid (do mất cân bằng điện giải), với dofetilid, sotalol, levometadyl, và probenecid. Dùng đồng thời clortalidon với cam thảo có thể làm tăng nguy cơ hạ kali huyết và/hoặc giảm hiệu quả của clortalidon.

Dùng đồng thời clortalidon với các thuốc úc ché men chuyển có thể dẫn đến nguy cơ hạ huyết áp thể đứng, với calcitriol có thể làm tăng calci huyết, với diazoxid có thể làm tăng đường huyết, với calci carbonat có thể dẫn đến hội chứng sarks - kiềm nhẹ (tăng calci huyết, nhiễm kiềm chuyển hóa, suy thận), với dronedaron có thể làm tăng nguy cơ hạ kali và magnesi huyết.

Dùng đồng thời clortalidon với porfimer có thể dẫn đến sự tổn thương nội bào lan rộng ở các mô nhạy cảm với ánh sáng.

Độ ổn định và bảo quản

Clortalidon cần bảo quản dưới 30 °C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Tăng vận động, bài niệu, ngủ lịm, l้า, yếu cơ và hôn mê.

Xử lý: Làm sạch dạ dày - ruột và điều trị hỗ trợ bằng tiêm truyền dịch tĩnh mạch các chất điện giải, và dùng thuốc nâng huyết áp theo đường tĩnh mạch, nếu cần thiết.

CLOTRIMAZOL

Tên chung quốc tế: Clotrimazole.

Mã ATC: A01AB18, D01AC01, G01AF02.

Loại thuốc: Thuốc chống nấm tại chỗ, phô rỗng.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viêm ngậm 10 mg.

Dùng ngoài: Kem 1%, dung dịch 1%, thuốc rửa 1%.

Kem bôi âm đạo 1%, 2%.

Viên nén đặt âm đạo 100 mg, 200 mg.

Dạng kem phối hợp với một số thuốc khác như betamethason, hydrocortison để dùng ngoài.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Clotrimazol là một thuốc chống nấm tổng hợp thuộc nhóm imidazol phô rỗng được dùng điều trị tại chỗ các trường hợp bệnh nấm trên da. Cơ chế tác dụng của clotrimazol là liên kết với các phospholipid trong màng tế bào nấm, làm thay đổi tính thẩm của màng, gây mất các chất thiết yếu nội bào dẫn đến tiêu hủy tế bào nấm.

Phổ tác dụng:

In vitro, clotrimazol có tác dụng kìm hãm và diệt nấm, tùy theo

nồng độ, với các chủng *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis* và các loài *Candida*. Ngoài ra cũng có tác dụng đến một số vi khuẩn Gram dương (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*), vi khuẩn Gram âm (*Bacteroides*, *Gardnerella vaginalis*), *Trichomonas*. Nhưng những thử nghiệm về tính nhạy cảm của nấm với thuốc không giúp để dự đoán loại nấm nào sẽ đáp ứng với điều trị. Hoạt tính kháng khuẩn hoặc kháng ký sinh trùng cũng ít giúp ích trong lâm sàng. Tác dụng tại chỗ của thuốc trên bề mặt da phụ thuộc không những vào тип tổn thương và cơ chế tác dụng của thuốc mà còn vào độ nhớt, tính không ưa nước, độ acid của chế phẩm.

Kháng thuốc: Kháng tự nhiên với clotrimazol hiếm gặp. Chỉ phân lập được một chủng *Candida guilliermondi* kháng clotrimazol. Kháng nhóm thuốc azol đã dần xuất hiện khi điều trị kéo dài và đã điều trị thất bại ở người nhiễm HIV giai đoạn cuối và nhiễm nấm *Candida* ở miệng - họng hoặc thực quản. Kháng chéo phổ biến giữa các azol.

Dược động học

Tác dụng tại chỗ chống nấm của thuốc ngâm phụ thuộc vào nồng độ của thuốc tại miệng, không có tác dụng toàn thân. Ở người lớn, thuốc ngâm với liều 200 mg mỗi ngày cho nồng độ trong huyết tương từ 0,32 - 0,35 microgam/ml. Lượng thuốc hấp thu được chuyển hóa ở gan rồi đào thải ra phân và nước tiểu.

Dùng bôi trên da hoặc dùng đường âm đạo, clotrimazol rất ít được hấp thu vào máu:

6 giờ sau khi bôi kem và dung dịch 1% clotrimazol có gắn đồng vị phóng xạ trên da nguyên vẹn và trên da bị viêm cấp, nồng độ clotrimazol thay đổi từ 100 microgam/ml trong lớp sừng đến 0,5 - 1 microgam/ml trong lớp gai và 0,1 microgam/ml trong lớp mô dưới da. Sau khi đặt âm đạo viên nén clotrimazol ¹⁴C 100 mg, nồng độ đỉnh huyết thanh trung bình chỉ tương đương 0,03 microgam clotrimazol/ml sau 1 - 2 ngày và xấp xỉ 0,01 microgam/ml sau 8 - 24 giờ nếu dùng 5 g kem clotrimazol ¹⁴C 1%.

Chỉ định

Clotrimazol được chỉ định để điều trị tại chỗ các bệnh nấm như: Bệnh nấm *Candida* ở miệng, họng; bệnh nấm da, bệnh nấm *Candida* ngoài da, nấm kẽ ngón tay, kẽ chân, cũng như bệnh nấm *Candida* ở âm hộ, âm đạo, lang ben do *Malassezia furfur*, viêm móng và quanh móng...

Chống chỉ định

Chống chỉ định nếu người bệnh có mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Không dùng clotrimazol cho điều trị nhiễm nấm toàn thân.

Không dùng clotrimazol đường miệng cho trẻ dưới 3 tuổi, vì chưa xác định hiệu quả và độ an toàn.

Nếu có kích ứng hoặc mẫn cảm khi dùng clotrimazol, phải ngừng thuốc và điều trị thích hợp.

Phải điều trị thuốc đủ thời gian mặc dù các triệu chứng có thuyên giảm. Sau 4 tuần điều trị, nếu không đỡ cần khám lại.

Báo với thầy thuốc nếu có biểu hiện tăng kích ứng ở vùng bôi thuốc (đỏ, ngứa, bong, mụn nước, sưng), dấu hiệu của sự quá mẫn.

Tránh các nguồn gây nhiễm khuẩn hoặc tái nhiễm.

Thời kỳ mang thai

Chưa có đủ các số liệu nghiên cứu trên người mang thai trong 3 tháng đầu. Thuốc này chỉ được dùng cho người mang thai trong 3 tháng đầu khi có chỉ định rõ ràng của bác sĩ.

Thời kỳ cho con bú

Vẫn chưa biết liệu thuốc có bài tiết qua sữa không, thận trọng khi dùng cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dùng đường miệng: Những phản ứng phụ thường gặp chiếm 5%: kích ứng và rối loạn tiêu hóa, nôn, buồn nôn. Các triệu chứng về tiết niệu như đái rắt, đái máu.

Tăng enzym gan (> 10%); giảm bạch cầu trung tính, trầm cảm.

Dùng tại chỗ: Các phản ứng tại chỗ (> 1%) bao gồm nóng rát, kích ứng, viêm da dị ứng do tiếp xúc, đau rát vùng bôi thuốc ở da hoặc âm đạo.

Liều lượng và cách dùng

Dùng đường miệng để điều trị tại chỗ: Ngâm viên thuốc 10 mg cho tới khi tan hoàn toàn, mất khoảng 15 - 30 phút. Nuốt nước bọt trong khi ngâm. Không nhai hoặc nuốt cả viên. Mỗi ngày dùng 5 lần, trong 14 ngày liền.

Dự phòng nấm *Candida* ở miệng ở người dùng thuốc ức chế miễn dịch: Viên ngâm 10 mg, ngày 3 lần.

Dùng ngoài da: Bôi nhẹ một lượng thuốc vừa đủ lên vùng da bị bệnh, 2 lần/ngày. Nếu bệnh không đỡ sau 4 tuần điều trị, cần phải xem lại chẩn đoán. Bệnh thường đỡ trong vòng 1 tuần. Có khi phải điều trị đến 8 tuần.

Điều trị nấm âm đạo: Đặt một viên 100 mg vào âm đạo mỗi tối trước khi đi ngủ, dùng liên trong 7 ngày, hoặc một viên 500 mg, chỉ một lần. Dạng kem: Dùng 5 g/lần/ngày trong 7 - 14 ngày.

Tương tác thuốc

Chưa có thông báo về tác dụng hiệp đồng hay đối kháng giữa clotrimazol và nystatin, amphotericin B hay flucytosin với các loài *C. albicans*.

Nồng độ tacrolimus trong huyết thanh của người bệnh ghép gan tăng lên khi dùng đồng thời với clotrimazol. Do vậy nên giảm liều tacrolimus theo nhu cầu.

Độ ổn định và bảo quản

Kem, dung dịch, thuốc rửa: 2 - 30 °C; Kem bôi âm đạo: 15 - 30 °C; Thuốc viên bảo quản dưới 30 °C.

Thông tin qui chế

Clotrimazol có trong 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

Amfuncid; Aphaneten; Bigys; Biroxime; Biroxime-V; Bosgyno; Cafunten; Calcrem; Candid; Candid Mouth Paint; Candid-V; Canesten; Cangyno; Cantrisol; Cenesthen; Chimitol; Cloan; Clogynaz; Clomacid; Clomaz; Clomaz-forte; Clorifort; Clotrid-V; Clotrikan-V; Clotrimark; Clougit; Clovagine; Clovamark; Clovaszol; Comadine; Favorite; Fistazol; Funesten; Fungiderm; Gynaemed; Hatasten; Hoecandazole; Metrima; Nidason; Ozia Canazol; Patylcrem; Quacimol; Shinpoong Cristan; Slemfort; Stadmazol; Tanvari; Tolmasa; Veganime; Vigirmazone; Zipda.

CLOXACILIN

Tên chung quốc tế: Cloxacillin.

Mã ATC: J01CF02.

Loại thuốc: Penicilin kháng penicilinase.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang: 250 mg, 500 mg;

Dung dịch uống: Lọ 125 mg cloxacillin natri để pha dung dịch uống 125 mg/5 ml;

Bột pha tiêm: Lọ 250 mg, 500 mg bột vô trùng để pha tiêm.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cloxacilin là kháng sinh bán tổng hợp thuộc họ Betalactamin, nhóm Penicilin M, có tác dụng diệt khuẩn và chống tụ cầu khuẩn. Cơ chế tác dụng: Úc chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn theo cơ chế giống như benzylpenicilin, nhưng kháng penicilinase của *Staphylococcus*. Vì vậy thuốc có hoạt tính chống *Staphylococcus* sinh hoặc không sinh penicilinase với nồng độ tối thiểu úc chế khoảng 0,25 - 0,5 microgam/ml. Nhưng cloxacilin không có hoạt tính với *Staphylococcus aureus* kháng methicilin (MRSA) do vi khuẩn này có những protein gắn penicilin (PBP) biến đổi. Hoạt tính đối với *Streptococcus* như *Streptococcus pneumoniae* và *Streptococcus pyogenes* thấp hơn benzylpenicilin, nhưng thường đủ tác dụng khi các vi khuẩn này cùng có mặt với *Staphylococcus* kháng penicilin. Cloxacilin không có hiệu lực với *Enterococcus faecalis*.

Dược động học

Cloxacilin natri uống không được hấp thu hoàn toàn qua đường tiêu hóa và hơn nữa hấp thu còn bị giảm khi có thức ăn trong dạ dày. Sau khi uống một liều 500 mg, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được từ 7 - 15 microgam/ml lúc đó, sau 1 - 2 giờ. Hấp thu tốt hơn nếu tiêm bắp và sau khi tiêm một liều 500 mg, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt khoảng 15 microgam/ml trong vòng 30 phút. Khi tăng gấp đôi liều, nồng độ trong huyết tương cũng tăng lên gấp đôi. Khoảng 94% cloxacilin trong tuần hoàn gắn với protein huyết tương. Nửa đời của cloxacilin là từ 0,5 - 1 giờ. Đối với trẻ sơ sinh, nửa đời kéo dài hơn.

Cloxacilin đi qua nhau thai và phân bố vào sữa mẹ. Thuốc ít khuếch tán vào dịch não tủy trừ khi màng não bị viêm. Nồng độ điều trị có thể đạt được trong dịch màng phổi, hoạt dịch của khớp và trong xương.

Cloxacilin chuyển hóa ở mức độ hạn chế. Thuốc ở dạng chưa biến đổi và các chất chuyển hóa được bài tiết trong nước tiểu bằng cách lọc qua cầu thận và bài tiết ở óng thận. Khoảng 35% liều uống đào thải qua nước tiểu và tới 10% trong mật.

Cloxacilin không được thải loại bằng thẩm phân máu.

Chỉ định

Cloxacilin dùng tương tự như flucloxacilin trong điều trị các nhiễm khuẩn do tụ cầu khuẩn kháng benzylpenicilin.

Cloxacilin dạng tiêm dùng để điều trị các nhiễm khuẩn nặng do *Staphylococcus* sinh hoặc không sinh penicilinase khi cần nồng độ cao trong huyết tương, bao gồm nhiễm khuẩn xương và khớp, viêm nội tâm mạc, viêm màng bụng (kết hợp với thẩm tách màng bụng liên tục ngoại trú), viêm phổi, bệnh lý về da (bao gồm cả nhiễm khuẩn mô mềm), các nhiễm khuẩn phẫu thuật (dự phòng).

Cloxacilin uống để điều trị khỏi đầu các nhiễm khuẩn nhẹ và vừa do tụ cầu sinh hoặc không sinh penicilinase hoặc để điều trị tiếp sau khi điều trị bằng đường tiêm do nhiễm khuẩn nặng. Không dùng cloxacilin uống trong điều trị viêm màng não.

Chống chỉ định

Đi ứng với beta-lactam (các penicilin, cephalosporin) hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Cần thận trọng đối với tất cả các biểu hiện dị ứng. Phải ngừng thuốc ngay và chuẩn bị phương tiện cấp cứu, để phòng sốc phản vệ ở người điều trị bằng beta-lactam.

Chú ý cloxacilin có thể gây rối loạn tiêu hóa, kém hấp thu, tăng sinh các vi khuẩn không nhạy cảm.

Cần rất thận trọng khi dùng cho trẻ sơ sinh, tốt nhất là không dùng vì nguy cơ tăng bilirubin huyết do cạnh tranh gắn vào protein huyết thanh (gây vàng da nhân).

Cần sử dụng thận trọng trong các trường hợp tương tự với flucloxacilin. Giống như flucloxacilin thuốc có thể gây viêm gan, vàng da út mặt; sẽ trở lại bình thường sau 2 tháng ngừng thuốc; người cao tuổi và người có thời gian dùng thuốc trên 2 tuần có nguy cơ cao hơn. Dùng thận trọng với ở người bị bệnh gan nặng. Người dị ứng với cephalosporin cũng có thể dị ứng với cloxacilin. Không cần giảm liều khi suy thận.

Khi dùng liều cao cho người suy thận nặng hoặc có tổn thương hàng rào máu - não, sẽ có nguy cơ gây biến chứng dạng co giật. Lúc đó cần giảm liều và/hoặc cần điều trị triệu chứng co giật.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu về sinh sản trên súc vật có dùng các penicilin kháng penicilinase không thấy có bằng chứng về suy yếu khả năng sinh sản hoặc nguy hại cho thai. Kinh nghiệm lâm sàng về sử dụng penicilin ở người trong thời kỳ mang thai không thấy có bằng chứng có hại đối với thai. Tuy nhiên chưa có những nghiên cứu đầy đủ và kiểm soát chặt chẽ về sử dụng an toàn cloxacilin trong thời kỳ mang thai, nên chỉ dùng cloxacilin trong thời kỳ mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Cloxacilin phân bố vào sữa, phải thận trọng khi dùng thuốc này cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR thường gặp nhất là phản ứng quá mẫn, đặc biệt là nổi hay phát ban ở da, đôi khi có choáng hay sốc phản vệ. Người suy thận cũng có nguy cơ cao.

ADR thường xảy ra là phát ban (khoảng 4% người bệnh tiêm cloxacilin). Đối với người bệnh uống cloxacilin, các ADR thường gặp là các triệu chứng tiêu hóa phụ thuộc theo liều uống.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, ỉa chảy.

Da: Phát ban ở da.

Khác: Viêm tĩnh mạch huyết khối sau khi tiêm tĩnh mạch.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Da: Mày đay.

Máu: Tăng bạch cầu ura eosin.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Sốc phản vệ.

Máu: Mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng giả mạc.

Gan: Viêm gan, vàng da út mặt.

Tiết niệu - sinh dục: Rối loạn chức năng thận có thể tăng creatinin huyết thanh.

Chú ý:

Viêm đại tràng giả mạc là do tăng trưởng quá mức *Clostridium difficile* và độc tố. Có thể điều trị bằng metronidazol. Người cao tuổi hoặc người dễ mắc bệnh cần phải rất thận trọng đối với ADR này.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nhu đối với benzylpenicilin, để xử trí sốc phản vệ, cần có sẵn adrenalin và phương tiện hồi sức cấp cứu.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Cloxacilin thường được dùng để uống hoặc tiêm (tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch, tiêm truyền) dưới dạng muối natri. Liều lượng được biểu thị theo cloxacilin base tương đương. 1,09 g cloxacilin natri tương đương với 1,00 g cloxacilin.

Nên uống thuốc trước khi ăn một giờ hoặc ít nhất sau khi ăn 2 giờ, vì thức ăn trong dạ dày làm giảm hấp thu thuốc.

Thuốc có thể dùng theo đường tiêm trong khớp, tiêm trong màng phổi và thuốc xông.

Nói chung người bệnh suy giảm chức năng thận không cần giảm liều, trừ khi suy thận nặng.

Cloxacilin có thể dùng kết hợp với các kháng sinh khác như ampicilin để tạo ra phô tác dụng rộng hơn trên các vi khuẩn kháng penicillinase.

Cloxacilin benzathin chỉ được sử dụng trong thuốc thú y.

Liều lượng:

Người lớn:

Liều uống thường dùng 250 - 500 mg/lần, ngày 4 lần. Liều tiêm thường khoảng 1 - 2 g, cách 6 giờ một lần. Đối với nhiễm khuẩn nặng như viêm màng não hoặc viêm màng trong tim có thể sử dụng 2 g cách 4 giờ một lần.

Liều cho một số bệnh cụ thể như sau:

Nhiễm khuẩn ngoài da và các mô liên kết: Uống 250 - 500 mg/lần, ngày 4 lần hoặc tiêm bắp 250 - 500 mg cứ 6 giờ một lần; tiêm tĩnh mạch chậm 250 - 500 mg trong 3 - 4 phút, 3 - 4 lần trong 24 giờ.

Viêm nội tâm mạc do Staphylococcus: Truyền dịch liên tục 6 g/trong 24 giờ.

Có thể tiêm trong khớp 500 mg cloxacilin/ngày, nếu cần hòa tan trong dung dịch lidocain hydrochlorid 0,5% hoặc tiêm trong màng phổi.

Xông khí dung: 4 lần/ngày (bột tiêm cloxacilin 125 - 250 mg được hòa tan trong 3 ml nước cất vô khuẩn).

Nhiễm khuẩn huyết hoặc viêm màng não: Tiêm tĩnh mạch 100 mg/kg thể trọng trong 24 giờ chia làm 4 - 6 lần tiêm.

Thời gian điều trị phụ thuộc vào loại và mức độ nặng của nhiễm khuẩn và đáp ứng lâm sàng và vi khuẩn học. Đối với đa số nhiễm tụ cầu, liệu pháp kéo dài ít nhất 14 ngày; có thể cần phải kéo dài hơn đối với viêm tủy xương, viêm nội tâm mạc hoặc các ổ nhiễm khuẩn khác.

Trường hợp viêm tủy xương hay các bệnh nhiễm khuẩn khác có khó khăn đặc biệt trong việc đạt nồng độ cao tại chỗ, điều trị có thể kéo dài nhiều tháng và có khi cả năm.

Trẻ em:

Cloxacilin có thể dùng cho trẻ sơ sinh và trẻ em để điều trị các nhiễm khuẩn, đặc biệt là nhiễm tụ cầu sinh beta-lactamase, với liều khuyến cáo như sau:

Trẻ sơ sinh 7 ngày tuổi hoặc nhỏ hơn, cân nặng dưới 2 kg: 25 mg/kg, cách 12 giờ một lần, uống hoặc tiêm tĩnh mạch.

Trẻ sơ sinh 7 - 28 ngày tuổi, cân nặng dưới 2 kg hoặc trẻ 7 ngày tuổi hoặc nhỏ hơn cân nặng 2 kg hoặc hơn: 25 mg/kg cách 8 giờ/lần, uống hoặc tiêm tĩnh mạch.

Trẻ 7 đến 28 ngày tuổi, cân nặng 2 kg hoặc hơn: 25 mg/kg, cách 6 giờ/lần, uống hoặc tiêm tĩnh mạch. Điều trị viêm màng não: Liều nên tăng gấp đôi và tiêm tĩnh mạch.

Trẻ em ≥ 1 tháng tuổi, cân nặng dưới 20 kg: 50 - 100 mg/kg/ngày (tối đa 4 g) chia làm 4 lần, uống hoặc tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp. Đối với nhiễm khuẩn nặng: Liều tối 200 mg/kg/ngày (tối đa 12 g), chia làm nhiều lần, có thể tiêm tĩnh mạch.

Trẻ ≥ 1 tháng tuổi, cân nặng 20 kg hoặc hơn: Dùng liều như với người lớn.

Tương tác thuốc

Như đối với các penicilin khác, trộn cloxacilin với các aminoglycosid *in vitro* sẽ làm mất tác dụng lẫn nhau đáng kể. Nếu cần thiết phải dùng cả 2 loại kháng sinh này, phải tiêm ở hai vị trí khác nhau, cách nhau ít nhất 1 giờ.

Việc dùng đồng thời liều cao cloxacilin với các chất chống đông

máu (coumarin, hoặc dẫn xuất indandion hoặc heparin) có thể làm tăng nguy cơ chảy máu vì các penicilin ức chế kết tụ tiểu cầu và do đó cần phải theo dõi cẩn thận người bệnh về dấu hiệu xuất huyết. Không nên dùng cloxacilin với các chất làm tan huyết khối vì có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết nặng.

Việc sử dụng cloxacilin với các thuốc độc hại gan có thể tăng thêm mức độ độc hại gan.

Nồng độ trong máu của cloxacilin tăng lên nếu dùng cùng với probenecid do probenecid làm giảm bài tiết các penicilin qua ống thận và tăng nguy cơ độc hại nếu dùng chung.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nang và thuốc tiêm cloxacilin natri tốt nhất ở khoảng 15 - 30 °C, trong bao bì kín, nếu như không có chỉ dẫn khác của nhà sản xuất. Thuốc uống pha thành dung dịch, nếu để tủ lạnh (2 - 8 °C) vẫn giữ được hiệu lực trong 14 ngày; nếu để ở nhiệt độ phòng, thuốc giữ được hiệu lực trong 3 ngày.

Cloxacilin tiêm, pha với dung môi thích hợp, giữ được hiệu lực trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng (25 °C) hoặc 72 giờ nếu để tủ lạnh (2 - 8 °C).

Tương ky

Không được trộn các kháng sinh aminoglycosid với cloxacilin cũng như với các kháng sinh beta-lactam, vì các thuốc này làm mất tác dụng lẫn nhau *in vitro*. Nếu có chỉ định điều trị phối hợp, phải tiêm thuốc ở hai chỗ khác nhau, cách nhau ít nhất một giờ. Thuốc cũng tương ky với tetracyclin, erythromycin và polymyxin B sulfat.

Quá liều và xử trí

Giảm liều, ngừng dùng thuốc.

Điều trị ngộ độc hoặc dị ứng như với benzylpenicilin.

Thông tin qui chế

Cloxacilin 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

Cloxicid 500; Tazam; Xacimax.

CLOZAPIN

Tên chung quốc tế: Clozapine

Mã ATC: N05AH02

Loại thuốc: Thuốc an thần kinh không điển hình/thuốc chống loạn thần không điển hình.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 25 mg, 100 mg.

Viên ngậm: 50 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Clozapin là thuốc an thần kinh/thuốc chống loạn thần không điển hình đầu tiên của thế hệ thứ hai và là dẫn chất của dibenzodiazepin. Thuốc có nhiều đặc tính được lý khác với các thuốc an thần kinh kinh điển dẫn chất của phenothiazin hay butyrophenon như ít gây hội chứng ngoại tháp, ít làm tăng tiết prolactin hơn.

Cơ chế tác dụng chống loạn thần của clozapin còn chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn. Cơ chế này bao gồm sự tham gia của các hệ dẫn truyền thần kinh serotoninergic, adrenergic và cholinergic ở thần kinh trung ương đồng thời có liên quan đến tác dụng chọn lọc vùng trên hệ dopaminergic ở vùng viền. Clozapin có ái lực gắn yêu với thụ thể của dopamin (D1, D2, D3, D5) ở vùng thể vân và vùng hậu

yên, nhưng có ái lực gắn vừa hoặc mạnh với thụ thể D4. Điều này tạo sự khác biệt giữa clozapin và các thuốc chống loạn thần kinh điển khác (ít gây tác dụng ngoại tháp, ít làm tăng tiết prolactin, ít gây loạn động muộn).

Tác dụng đối kháng thụ thể alpha-adrenergic giải thích một phần tác dụng an thần, giãn cơ và các tác dụng khác trên tim mạch của clozapin. Clozapin cũng có tác dụng kháng cholinergic nên có thể gây khô miệng, mè sảng ở một số bệnh nhân. Tác dụng đối kháng thụ thể 5HT-2 ở thần kinh trung ương, thụ thể 5HT-3 ở thần kinh trung ương và ngoại vi liên quan một phần đến tác dụng an thần sâu, đến hiệu quả trên các triệu chứng âm tính của tâm thần phân liệt và làm tăng cân trong quá trình điều trị bằng clozapin. Clozapin có hoạt tính rõ rệt trên acid γ -aminobutyric (GABA) là chất có tác dụng ức chế các nơron dopaminergic. Trái với tác dụng của các thuốc chống loạn thần kinh điển, clozapin làm tăng quay vòng GABA ở thể vận và nhân accubens. Việc tăng quay vòng và giải phóng GABA ở thể vận có thể làm giảm phản ứng ngoại tháp, còn ở nhân accubens có thể liên quan đến tác dụng chống loạn thần. Thuốc cũng có tác dụng đối kháng với thụ thể của histamin ở thần kinh trung ương, gây ra tác dụng an thần, hạ huyết áp và tăng cân. Trên điện não đồ, clozapin làm tăng hoạt tính sóng delta và theta, làm chậm tần suất sóng alpha trội. Ở một số bệnh nhân, clozapin làm giảm nhiều thời gian tiềm tàng và tăng nhiều thời gian giấc ngủ giai đoạn động mắt nhanh (REM). Động kinh do clozapin phụ thuộc vào liều, thường tích lũy sau một năm sử dụng thuốc với liều 600 - 900 mg/ngày ở khoảng 5% số bệnh nhân được điều trị. Nếu dùng clozapin dưới 300 mg/ngày, tỷ lệ co giật khoảng 1 - 2%.

Clozapin có thể ức chế tuy xương mạnh dẫn đến mất bạch cầu hạt, thậm chí có thể gây tử vong. Mất bạch cầu hạt không liên quan rõ ràng đến bất cứ đặc điểm nào của bệnh nhân và không thể dự đoán thông qua liều lượng hoặc thời gian điều trị. Tuy vậy, tỷ lệ cao nhất thường gặp trong 6 tháng đầu điều trị clozapin cho bệnh nhân trên 50 tuổi. Cơ chế chính xác gây mất bạch cầu hạt do clozapin còn chưa được xác định rõ, nhưng có thể liên quan đến cơ chế miễn dịch và cơ chế gây độc của thuốc hoặc dẫn chất chuyển hóa của thuốc.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, clozapin hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn qua ống tiêu hóa (chủ yếu ở tiêu tràng), tuy nhiên do bị chuyển hóa bước 1 ở gan nên sinh khả dụng đường uống chỉ đạt 50 - 60%. Thức ăn không ảnh hưởng đến hấp thu thuốc. Nồng độ thuốc trong máu đạt cực đại khoảng 2,5 giờ sau khi dùng thuốc. Nồng độ thuốc trong huyết tương đạt trạng thái ổn định sau 7 - 10 ngày với liều nhắc lại, với nồng độ đỉnh trung bình 319 nanogram/ml đạt được sau khi dùng liều 100 mg, 2 lần/ngày. Có sự biến thiên lớn giữa các cá thể về nồng độ thuốc đạt được trong huyết tương sau khi dùng cùng 1 liều. Tác dụng được lý xuất hiện khoảng 15 phút sau khi dùng thuốc và duy trì trong 4 - 12 giờ sau đó. Ở bệnh nhân tâm thần phân liệt, tác dụng an thần thể hiện rõ trong vòng một vài giờ sau khi uống liều đầu tiên, tác dụng tối đa đạt được trong vòng 7 ngày. Tuy nhiên, sau khi bắt đầu điều trị với clozapin, tác dụng chống loạn thần thường chậm hơn, xuất hiện trong vòng một đến vài tuần, tác dụng tối đa có thể cần vài tháng điều trị. Khoảng nồng độ điều trị của clozapin trong huyết tương còn chưa được xác định rõ. Mối tương quan giữa nồng độ thuốc trong máu và hiệu quả điều trị của clozapin chưa được xác lập.

Phân bố: Clozapin và các chất chuyển hóa phân bố nhanh và nhiều vào các mô trong đó có thần kinh trung ương. Thể tích phân bố của thuốc khoảng 4,65 lít/kg. Ở bệnh nhân tâm thần phân liệt, thể tích

phân bố ở trạng thái ổn định trung bình 1,6 lít/kg. Do thể tích phân bố nhỏ hơn so với các thuốc chống loạn thần khác nên clozapin ít bị lưu giữ lại ở các mô hơn. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương khoảng 97%.

Chuyển hóa: Clozapin được chuyển hóa ở gan trước khi thải trừ bằng các phản ứng N-demethyl hóa, N-oxy hóa, hydroxyl hóa, 3'-carbon-oxy hóa, epoxyl hóa chủ yếu thông qua CYP1A2 sau đó được liên hợp với acid glucuronic. Dẫn chất chuyển hóa demethyl (norclozapin) còn giữ được một phản ứng活性 của clozapin.

Thải trừ: Sau khi uống liều đơn 75 mg, nửa đời thải trừ trong huyết tương của clozapin khoảng 8 giờ (dao động từ 4 giờ đến 12 giờ). Nửa đời thải trừ sau khi dùng liều nhắc lại 100 mg, 2 lần/ngày ở trạng thái ổn định vào khoảng 12 giờ (dao động từ 4 đến 66 giờ). Clozapin được đào thải chủ yếu dưới dạng các dẫn chất chuyển hóa, một phần nhỏ (2 - 5%) dưới dạng nguyên vẹn qua nước tiểu và phân.

Chỉ định

Kiểm soát các triệu chứng của tâm thần phân liệt ở các bệnh nhân không đáp ứng hoặc không dung nạp với các thuốc chống loạn thần kinh điển khác.

Trên bệnh nhân nhi, mặc dù hiệu quả và độ an toàn của clozapin ở trẻ em và vị thành niên dưới 16 tuổi còn chưa được thiết lập nhưng clozapin đã được sử dụng có hiệu quả trong kiểm soát tâm thần phân liệt ở bệnh nhân ở lứa tuổi này đã kháng lại các thuốc khác. Thuốc được chỉ định cho các trường hợp đã thất bại điều trị với ít nhất 2 thuốc an thần kinh khác (trong đó có 1 thuốc an thần kinh không điển hình) 4 - 6 tuần sau khi dùng liều điều trị của các thuốc này.

Giảm nguy cơ tái phát các hành vi tự sát ở bệnh nhân tâm thần phân liệt hoặc mắc các chứng loạn thần khác.

Điều trị các triệu chứng loạn thần, kích động xuất hiện trong bệnh Parkinson.

Chống chỉ định

Động kinh khó chữa trị.

Suy tuy hoặc đang dùng các thuốc ức chế hoạt động của tuy xương. Tiền sử mất bạch cầu hạt hoặc đang mắc hội chứng mất bạch cầu hạt nặng.

Các bệnh nhân không có khả năng theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị chức năng tạo máu liên quan đến tác dụng không mong muốn của thuốc.

Mắc bệnh tim nặng (như viêm cơ tim).

Tiền sử suy tuân hoàn.

Liệt ruột.

Các trường hợp ngộ độc thuốc, hôn mê hoặc ức chế mạnh hệ thần kinh trung ương.

Các hội chứng tâm thần liên quan đến rượu.

Quá mẫn với clozapin.

Thận trọng

Nguy cơ mất bạch cầu hạt (số lượng bạch cầu $< 2\,000$ tế bào/mm³; số lượng tuyệt đối bạch cầu đa nhân trung tính < 500 tế bào/mm³) cao hơn khi điều trị bằng clozapin so với các thuốc an thần kinh kinh điển khác. Tiêu bạch cầu hạt đôi khi có thể đe dọa tính mạng của bệnh nhân nếu không được phát hiện sớm và không ngừng clozapin kịp thời. Vì vậy, chỉ kê đơn clozapin cho các bệnh nhân được xét nghiệm máu trước khi điều trị (bao gồm công thức bạch cầu và số lượng tuyệt đối bạch cầu đa nhân trung tính) và có khả năng theo dõi định kỳ xét nghiệm này trong quá trình điều trị. Giới hạn chỉ kê đơn clozapin cho các bệnh nhân có số lượng bạch cầu và số lượng tuyệt đối bạch cầu đa nhân trung tính trước điều

trị tương ứng ≥ 3 500 tế bào/mm³ và 2 000 tế bào/mm³, sau đó được theo dõi các xét nghiệm này 1 lần/tuần trong vòng 18 tuần đầu tiên và ít nhất 1 lần/tháng sau đó trong thời gian điều trị và trong vòng ít nhất 4 tuần sau khi ngừng clozapin. Ngừng ngay clozapin khi số lượng bạch cầu giảm xuống dưới 3 000 tế bào/mm³ hoặc số lượng tuyệt đối bạch cầu đa nhân trung tính giảm xuống dưới 1 500 tế bào/mm³. Ngoài ra, cũng cần theo dõi các biểu hiện sốt, đau họng hay bất cứ biểu hiện nào khác của nhiễm khuẩn trong quá trình điều trị.

Cần giảm dần liều trong vòng 1 - 2 tuần và theo dõi chặt bệnh nhân trong thời gian này trước khi ngừng điều trị bằng clozapin để tránh hiện tượng phản hồi của các triệu chứng tâm thần.

Nguy cơ gây viêm cơ tim và bệnh cơ tim có thể gây nguy hiểm đến tính mạng bệnh nhân đã được báo cáo khi sử dụng clozapin. Nguy cơ viêm cơ tim thường xảy ra trong vòng 2 tháng đầu điều trị. Vì vậy, cần thăm khám kỹ, làm điện tâm đồ để phát hiện các bất thường về tim mạch trước khi bắt đầu điều trị bằng clozapin. Với các bệnh nhân có bất thường về tim mạch hoặc có tiền sử bệnh tim mạch, chỉ sử dụng clozapin sau khi đã thận trọng cân nhắc nguy cơ - lợi ích. Cần nghi ngờ viêm cơ tim hoặc bệnh cơ tim khi thấy xuất hiện tim nhanh kéo dài lúc nghỉ, đặc biệt trong vòng 2 tháng đầu điều trị, có kèm theo hoặc không kèm theo đánh trống ngực, loạn nhịp, đau ngực và các dấu hiệu khác của suy tim (mệt mỏi vô căn, khó thở, thở nhanh). Dừng ngay clozapin nếu nghi ngờ xuất hiện viêm cơ tim hoặc bệnh cơ tim và chuyển bệnh nhân đến điều trị tại chuyên khoa tim mạch.

Hạ huyết áp tư thế có thể xuất hiện trong giai đoạn đầu điều trị bằng clozapin. Vì vậy, có thể cần hiệu chỉnh liều và theo dõi chặt bệnh nhân trong giai đoạn này.

Thận trọng khi sử dụng clozapin cho bệnh nhân có nguy cơ táo bón, tắc ruột (tiền sử bệnh đại tràng hoặc phẫu thuật đại tràng, bệnh nhân đang được điều trị bằng các thuốc kháng cholinergic khác), bệnh nhân phì đại lành tính tuyến tiền liệt, bệnh nhân glôcôm góc hẹp do tác dụng kháng cholinergic của clozapin có thể làm nặng thêm các bệnh lý này.

Thận trọng khi sử dụng clozapin 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 bằng clozapin.

Thận trọng khi sử dụng clozapin cho bệnh nhân đái tháo đường hoặc có rối loạn chuyển hóa glucose, cần theo dõi chặt nồng độ glucose trong máu do khả năng làm tăng đường huyết của clozapin, đôi khi đi kèm với nhiễm toan ceton, hôn mê tăng áp lực thẩm thấu đã được báo cáo, cũng như khả năng gây tăng cân gây ra bởi clozapin tương tự như các thuốc chống loạn thần khác. Thận trọng khi sử dụng clozapin cho bệnh nhân có tiền sử bệnh gan, tránh sử dụng cho bệnh nhân có bệnh gan tiến triển hoặc suy gan do suy giảm chức năng gan bao gồm viêm gan đã được báo cáo liên quan đến sử dụng clozapin. Cần làm xét nghiệm đánh giá chức năng gan khi xuất hiện buồn nôn, nôn, mệt mỏi ở bệnh nhân đang được điều trị bằng clozapin.

Thận trọng khi sử dụng clozapin cho trẻ em. Độ an toàn và hiệu quả của clozapin chưa được xác lập ở trẻ em < 16 tuổi. Tuy vậy, thuốc đã được sử dụng để điều trị tâm thần phân liệt không đáp ứng với các thuốc khác. Cần thận trọng do nguy cơ cao tác dụng không mong muốn trên huyết học và nguy cơ xuất hiện co giật trên trẻ không có tiền sử động kinh. Nguy cơ xuất hiện giảm bạch cầu đa nhân trung tính, động kinh liên quan đến clozapin cao hơn ở lứa tuổi này.

Thận trọng khi sử dụng clozapin cho người cao tuổi. Khả năng

nhạy cảm hơn với các thuốc điều chỉnh rối loạn tâm thần (tăng tần suất xuất hiện rối loạn vận động chậm) cần được theo dõi. Liều dùng cần được hiệu chỉnh chặt chẽ với liều thấp nhất có thể khi bắt đầu điều trị.

Thời kỳ mang thai

Tuy trên động vật không cho thấy ảnh hưởng của clozapin trên thai nhưng do thiếu các dữ liệu chặt chẽ trên người nên 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

Clozapin có thể được bài xuất vào sữa có gây ra các tác dụng úc chế thần kinh trung ương ở trẻ bú mẹ, do vậy cần tránh không sử dụng clozapin 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

Tim mạch: Nhịp tim nhanh, đau ngực, thay đổi trên điện tâm đồ, tăng huyết áp, hạ huyết áp, bất tỉnh.

Thần kinh trung ương: Hoa mắt, chóng mặt, mất ngủ, bồn chồn, động kinh, đau đầu, ác mộng, cử động nghịch thường, lẩn lộn, co cứng cơ, tăng động, rối loạn điệu phổi, nói lắp, trầm cảm, lo âu.

Thần kinh cơ và cơ xương: Run, yếu cơ, cứng cơ, đau cơ, co rút cơ.

Tiêu hóa: Táo bón, tăng cân, buồn nôn, nôn, tăng tiết nước bọt, khó chịu/cảm giác bỏng rát vùng thượng vị, chán ăn, tiêu chảy.

Hô hấp: Khó thở, xung huyết mũi.

Sinh dục - tiết niệu: Xuất tinh bất thường (xuất tinh sớm, xuất tinh chậm, bất lực), bí tiểu tiện

Huyết học: Tăng bạch cầu ura eosin, giảm bạch cầu, tiêu bạch cầu hạt

Gan: Xét nghiệm chức năng gan bất thường.

Da: Ban da.

Mắt: Bất thường về thị lực.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Loạn nhịp (thắt và nhĩ), nhịp chậm, viêm gan, vàng da, viêm thận kẽ, hội chứng yếu cơ, glôcôm góc hẹp, hội chứng an thần kinh ác tính, hạ thân nhiệt, trạng thái động kinh.

Hiếm gặp, 10 000 < ADR < 1/1 000

Thiểu máu, tăng glucose máu.

Rất hiếm gặp: ADR < 1/10 000

Hôn mê toan ceton, hôn mê tăng áp lực thẩm thấu, tăng triglycerid, tăng cholesterol, loạn vận động muộn, viêm cơ tim, bệnh cơ tim, giảm tiểu cầu, huyết khối tắc mạch, tắc ruột, hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng trên da.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR phần lớn là do tác dụng dược lý của clozapin, trừ mất bạch cầu hạt. Do nguy cơ này, clozapin chỉ dành để điều trị tâm thần phân liệt không đáp ứng với các thuốc khác và các loạn thần xuất hiện trong quá trình điều trị bệnh Parkinson.

Tuy một số ADR thường xuất hiện khi giảm liều hoặc ngừng thuốc, một số ADR khác có thể không hồi phục và có thể gây tử vong tuy hiếm gặp. Do mất bạch cầu hạt là nguy cơ thực sự do clozapin, có thể kéo dài suốt thời gian điều trị và cả khi ngừng thuốc, đồng thời có thể gây tử vong nếu không được phát hiện sớm và dừng thuốc kịp thời, nên trước, trong và sau khi điều trị bằng clozapin, bắt buộc phải có điều kiện xét nghiệm số lượng bạch cầu và số lượng tuyệt đối bạch cầu đa nhân trung tính. Nếu thấy số lượng bạch cầu < 2 000 tế bào/mm³ và/hoặc số lượng tuyệt đối bạch cầu đa nhân trung tính < 1 000 tế bào/mm³ phải ngừng điều trị và không được dùng lại thuốc, đồng thời phải theo dõi các biểu hiện nhiễm khuẩn và cân

nhắc điều trị hỗ trợ bằng các thuốc kích thích tạo máu (filgrastim). Khi giảm bạch cầu hạt được chẩn đoán và ngừng kịp thời clozapin, bệnh nhân thường hồi phục trong vòng 7 - 28 ngày sau đó.

Nếu số lượng bạch cầu ái toan tăng > 4 000 tế bào/mm³, phải ngừng tạm thời clozapin cho đến khi số lượng bạch cầu ái toan giảm xuống < 3 000 tế bào/mm³.

Có giật do clozapin có thể liên quan đến việc tăng liều thuốc quá nhanh, đặc biệt ở người có tiền sử động kinh hoặc có sử dụng đồng thời các thuốc làm tăng nồng độ clozapin trong huyết tương. Nếu xuất hiện co giật hoặc co giật toàn thân phải giảm liều clozapin và sử dụng thuốc chống co giật nếu cần thiết.

Buồn ngủ thường xảy ra trong quá trình điều trị bằng clozapin nhưng thường giảm dần sau 1 - 4 tuần điều trị và thường hết nếu điều trị kéo dài. Để khắc phục, có thể sử dụng thuốc trước khi đi ngủ.

Ngừng thuốc đột ngột (như trong trường hợp do giảm bạch cầu hoặc mất bạch cầu) có thể làm các triệu chứng loạn thần trở lại. Có thể khắc phục bằng cách dùng một thuốc chống loạn thần khác. Sốt > 38 °C trong 3 tuần đầu, thường xuất hiện vào giữa ngày 5 - 20 điều trị. Sốt thường lành tính và tự hết. Tuy vậy, cần thận trọng phân biệt với sốt do nhiễm khuẩn và kiểm tra chật công thức máu. Nhịp tim nhanh, hạ huyết áp thể đứng có hoặc không kèm theo ngất, đặc biệt có thể xuất hiện trong những tuần đầu điều trị, thường do tăng nhanh và mạnh liều clozapin. Nguy cơ hạ huyết áp thể đứng có thể giảm bằng dùng liều thấp rồi tăng dần liều với mức độ vừa phải. Nhịp nhanh có thể kéo dài suốt thời gian điều trị nhưng nếu nhịp tim nhanh kéo dài liên tục lúc nghỉ, kèm theo đánh trống ngực, loạn nhịp tim, đau ngực, mệt mỏi vô căn, khó thở, thở nhanh, sốt thì cần nghĩ đến viêm cơ tim do clozapin và phải ngừng thuốc ngay.

Tăng cân có thể xuất hiện trong quá trình điều trị. Cần hướng dẫn chế độ ăn và chế độ tập luyện cho bệnh nhân trong thời gian dùng thuốc.

Tăng tiết nước bọt, một phản ứng nghịch thường của thuốc, thường giảm trong vài tuần. Táo bón nếu xuất hiện thường được điều trị triệu chứng.

Không nên dùng meclopramid để điều trị nôn nếu xuất hiện trong thời gian điều trị do nguy cơ gây hội chứng Parkinson và loạn động muộn.

Do nguy cơ gây tăng glucose huyết nặng, đôi khi kết hợp với hôn mê nhiễm toan ceton, tăng áp lực thẩm thấu ở bệnh nhân dùng clozapin, cần khuyến cáo bệnh nhân脱离 đường, hoặc người có nguy cơ mắc脱离 đường (béo phì, tiền sử gia đình có脱离 đường) phải kiểm tra đường huyết lúc đói trước và trong khi điều trị clozapin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Clozapin được dùng đường uống, có thể uống trong bữa ăn hoặc cách xa bữa ăn. Viên ngậm chứa clozapin chỉ nên được tách khỏi vi thiếc ngay trước khi sử dụng, đặt ngay vào miệng để được hòa tan bởi nước bọt, sau đó được nuốt với nước hoặc không cần dùng nước. Khi dùng 1/2 viên ngậm chứa clozapin, phần còn lại của viên thuốc phải bỏ đi, không được để lại vi thiếc để sử dụng sau đó.

Liều dùng của clozapin 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 ADR.

Liều dùng cho người lớn trên 18 tuổi:

Điều trị tâm thần phân liệt: Ngày đầu tiên: 12,5 mg, 1 hoặc 2 lần/ngày (người cao tuổi 12,5 mg, 1 lần/ngày), ngày thứ hai: 25 - 50 mg,

1 hoặc 2 lần/ngày (người cao tuổi 25 - 37,5 mg, 1 lần/ngày) sau đó tăng dần liều (thêm 25 - 50 mg/ngày cho mỗi lần tăng; người cao tuổi thêm tối đa 25 mg/ngày) tùy thuộc vào dung nạp của bệnh nhân trong vòng 14 - 21 ngày cho đến khi đạt mức liều 300 mg/ngày, chia làm nhiều lần (sử dụng liều lớn hơn trước khi đi ngủ, tối đa 200 mg). Trong trường hợp cần thiết, có thể tiếp tục tăng liều thêm (thêm 50 - 100 mg sau mỗi tuần) để đạt liều điều trị thường dùng trong khoảng 250 - 400 mg/ngày (tối đa 900 mg/ngày). Thời gian điều trị tối ưu chưa được biết rõ nhưng thường kéo dài ít nhất 12 tuần, có thể lên tới 5 - 9 tháng nếu bệnh không tiến triển xấu đi hoặc xuất hiện độc tính nghiêm trọng của thuốc. Lưu ý khi đã đạt được đáp ứng điều trị, cần tiếp tục điều trị với liều thấp nhất có hiệu quả. Sau khi đã kiểm soát được các triệu chứng, cần thận trọng giảm liều tối thiểu duy trì tối thiểu có hiệu quả.

Chú ý: Trong trường hợp điều trị lại sau khi ngừng clozapin trước đó, cần tôn trọng khoảng cách ít nhất 2 ngày giữa 2 đợt điều trị, bắt đầu bằng liều 12,5 mg, 1 hoặc 2 lần/ngày trong ngày đầu tiên, giai đoạn tăng liều nhanh có thể nhanh hơn so với giai đoạn điều trị trước đó. Tuy nhiên cần hết sức thận trọng nếu có xuất hiện ngừng tim hoặc hô hấp trước đó khi sử dụng liều khởi đầu.

Giảm nguy cơ tái phát các hành vi tự tử ở bệnh nhân tâm thần phân liệt hoặc mắc các loạn thần khác: Bắt đầu: 12,5 mg, 1 hoặc 2 lần/ngày, sau đó tăng dần liều tùy theo đáp ứng của bệnh nhân (tăng 25 - 50 mg/ngày cho mỗi lần tăng) đến mức liều 300 - 450 mg/ngày sau 2 tuần. Liều trung bình thường dùng khoảng 300 mg/ngày (dao động từ 12,5 mg đến 900 mg/ngày). Thời gian điều trị nên được kéo dài ít nhất 2 năm nếu như bệnh không tiến triển xấu đi hoặc xuất hiện độc tính nghiêm trọng của thuốc. Nhu cầu sử dụng thuốc thêm sau khoảng thời gian này cần được quyết định sau khám lâm sàng và đánh giá nguy cơ.

Điều trị các triệu chứng loạn thần, kích động xuất hiện trong bệnh Parkinson: Bắt đầu 12,5 mg/ngày trước khi đi ngủ, sau đó tăng dần tùy theo đáp ứng của bệnh nhân với mức liều tăng 12,5 mg, tăng 2 lần/tuần. Liều thường dùng dao động từ 25 mg đến 37,5 mg/ngày, dùng trước khi đi ngủ (tối đa 50 mg/ngày). Trong trường hợp ngoại lệ, có thể tiếp tục tăng liều thêm (thêm 12,5 mg mỗi tuần) đến mức liều tối đa 100 mg/ngày, chia 1 - 2 lần.

Liều dùng cho trẻ em từ 12 đến 18 tuổi:

Điều trị tâm thần phân liệt không đáp ứng hoặc không dung nạp với các thuốc an thần kinh kinh điển khác, dưới sự giám sát chặt chẽ của thầy thuốc chuyên khoa tâm thần. Dùng 12,5 mg, 1 hoặc 2 lần/ngày trong ngày đầu tiên, 25 - 50 mg, 1 hoặc 2 lần/ngày trong ngày thứ hai, sau đó tăng dần liều (thêm 25 - 50 mg/ngày cho mỗi lần tăng) tùy thuộc vào dung nạp của bệnh nhân trong khoảng thời gian từ 14 - 21 ngày cho đến khi đạt mức liều 300 mg/ngày, chia làm nhiều lần (liều cao hơn trước khi đi ngủ, tối đa 200 mg). Nếu cần, có thể tiếp tục tăng liều thêm (thêm 50 - 100 mg sau mỗi tuần) để đạt liều điều trị thường dùng từ 250 - 400 mg/ngày (tối đa 900 mg/ngày).

Chú ý: Trong trường hợp điều trị lại sau khi ngừng clozapin trước đó, cần tôn trọng khoảng cách ít nhất 2 ngày giữa 2 đợt điều trị, bắt đầu bằng liều 12,5 mg, 1 hoặc 2 lần/ngày trong ngày đầu tiên, giai đoạn tăng liều nhanh có thể nhanh hơn so với giai đoạn điều trị trước đó. Tuy nhiên cần hết sức thận trọng nếu có xuất hiện ngừng tim hoặc hô hấp trước đó khi sử dụng liều khởi đầu.

Suy thận: Không sử dụng clozapin cho bệnh nhân suy thận nặng.

Tương tác thuốc

Tránh không nên phối hợp: Không nên phối hợp clozapin với các thuốc có tác dụng ức chế tuy xương (carbamazepin, cotrimoxazol,

cloramphenicol, penicilamin, sulfamid kháng khuẩn, thuốc chống ung thư, thuốc giảm đau dẫn chất của pyrazolon như azapropazon, phenylbutazon, thuốc an thần kinh tác dụng kéo dài dùng đường tiêm hoặc cấy dưới da) do làm tăng nguy cơ ức chế tuy xương; với droperidol 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.

Làm tăng tác dụng và độc tính của clozapin: Dùng đồng thời clozapin với các thuốc benzodiazepin có thể làm tăng nguy cơ ức chế toàn hoàn dẫn tới ngừng tim và hô hấp. Rượu, các thuốc ức chế men MAO (IMAO), các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương khác (bao gồm cả các thuốc giảm đau opioid và các dẫn chất benzodiazepin) làm tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương khi dùng cùng với clozapin. Lithi có thể làm tăng khả năng xuất hiện hội chứng an thần kinh ác tính khi dùng cùng với clozapin. Các thuốc ức chế CYP450 (cafein, cimetidin, erythromycin, quinidin, một số thuốc chống trầm cảm như fluvoxamin, paroxetin, fluoxetin, sertraline, các dẫn chất phenothiazin, các thuốc chống loạn nhịp nhóm IC như propafenon, flecainid, encainid, ciprofloxacin, ritonavir) làm tăng nồng độ trong máu do đó có thể làm tăng tác dụng và độc tính của clozapin.

Làm giảm tác dụng của clozapin: Các thuốc gây cảm ứng CYP450 (phenobarbital, carbamazepin, phenytoin, rifampicin, omeprazol, nicotin) làm giảm nồng độ trong máu do đó có thể làm giảm tác dụng của clozapin.

Làm tăng tác dụng và độc tính của một số thuốc khác: Clozapin 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 áp của các thuốc chống tăng huyết áp.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén có chứa clozapin cần được bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ không quá 30 °C. Viên nén phân tán chứa clozapin cần được bảo quản trong vỉ thiếc kín, ở nhiệt độ không quá 25 °C.

Quá liều và xử trí

Quá liều cấp:

Quá liều gây tử vong ở người lớn thường ở mức liều trên 2,5 g. Ở trẻ em, quá liều khi dùng 50 - 200 mg cũng đã gây ra các nhiễm độc ở mức độ vừa đến nặng (thay đổi tâm trí, tăng trương lực cơ, triệu chứng ngoại tháp). Các triệu chứng: Bất tỉnh, ức chế thần kinh trung ương, nhịp tim nhanh, hạ huyết áp, suy hô hấp, viêm phổi, tăng tiết nước bọt, đôi khi xuất hiện cơn động kinh đã được ghi nhận.

Xử trí:

Chủ yếu là điều trị triệu chứng và chăm sóc hỗ trợ kèm theo dõi chặt chẽ nồng độ tim mạch và các dấu hiệu sinh tồn. Cho uống than hoạt tính kèm theo sorbitol để loại bỏ và ngăn cản hấp thu phần thuốc còn lưu lại trong đường tiêu hóa. Theo dõi cân bằng điện giải và cân bằng acid-base. Có thể sử dụng physostigmine nếu có biểu hiện ngộ độc kháng cholinergic nặng. 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 clozapin.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Beclozine 25; Clozapyl; Clozipex 25; Lepigin; Leponex; Oribron; Ozadep; Sunsizopin; Zapilep.

CODEIN PHOSPHAT

Tên chung quốc tế: Codeine phosphate.

Mã ATC: R05DA04.

Loại thuốc: Giảm đau gây ngủ và giảm ho.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 15 mg, 30 mg, 60 mg.

Óng tiêm: 15, 30, 60 mg/ml; 600 mg, 1200 mg/20 ml.

Sirô: 25 mg/ml.

Thuốc nước: 3 mg, 15 mg/5 ml.

Dung dịch uống: Codein phosphat 5 mg/5 ml.

Dịch treo: Codein phosphat 5 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Codein là một dẫn chất của phenanthren, có tên khác là methylmorphin, nhóm methyl thay thế vị trí của hydro ở nhóm hydroxyl liên kết với nhân thom trong phân tử morphin, do vậy codein có tác dụng được lý tương tự morphin, tức là có tác dụng giảm đau và giảm ho. So với morphin, codein được hấp thu tốt hơn ở dạng uống, ít gây táo bón và ít gây co thắt mật hơn. Ở liều điều trị, ít gây ức chế hô hấp (60% thấp hơn so với morphin) và ít gây nghiện hơn morphin và hiệu lực giảm đau kém hơn nhiều so với morphin.

Codein và muối của nó có tác dụng giảm đau trong trường hợp đau nhẹ và vừa (tác dụng giảm đau của codein có thể là do sự biến đổi khoảng 10 % liều sử dụng thành morphin). Khi dùng với mục đích giảm đau thì codein nên cho với liều thấp nhất có tác dụng để giảm sự lệ thuộc vào thuốc và thường kết hợp với các thuốc giảm đau không steroid như aspirin, ibuprofen, paracetamol để tăng hiệu quả giảm đau do tác dụng cộng hợp (cơ chế tác dụng giảm đau của các thuốc khác nhau).

Codein và muối của nó có tác dụng giảm ho do tác dụng trực tiếp lên trung tâm gây ho ở hành não; codein làm khô dịch tiết đường hô hấp và làm tăng độ quánh của dịch tiết phế quản. Codein không đủ hiệu lực để giảm ho nặng. Codein là thuốc giảm ho trong trường hợp ho khan làm mất ngủ.

Codein gây giảm nhu động ruột, vì vậy là một thuốc rất tốt trong điều trị ỉa chảy do bệnh thần kinh do đái tháo đường. Không được chỉ định khi bị ỉa chảy cấp và ỉa chảy do nhiễm khuẩn.

Dược động học:

Codein và muối của nó được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Sau khi uống, nồng độ đỉnh codein phosphat trong máu đạt được sau 1 giờ. Codein bị chuyển hóa ở gan bởi khử methyl (tại vị trí O- và N-methyl trong phân tử) tạo thành morphin, norcodein và những chất chuyển hóa khác như normorphin và hydrocodone. Sự chuyển hóa thành morphin gián tiếp chịu tác dụng của cytochrom P₄₅₀ isoenzym CYP2D6 và tác dụng này rất khác nhau do ảnh hưởng của cấu trúc gen.

Codein và sản phẩm chuyển hóa của nó được thải trừ chủ yếu qua thận và vào nước tiểu dưới dạng liên hợp với acid glucuronic. Nửa đời thải trừ là 3 - 4 giờ sau khi uống hoặc tiêm bắp. Codein qua được nhau thai và phân bố vào sữa mẹ.

Chỉ định

Người lớn: Giảm đau từ nhẹ đến vừa, thường cho cùng với các thuốc giảm đau không phải opio như aspirin, ibuprofen, hoặc paracetamol.

Giảm triệu chứng ho khan làm mất ngủ.

Điều trị triệu chứng ỉa chảy cấp.

Trẻ em: Chỉ giới hạn dùng để điều trị một thời gian ngắn (tối đa 3 ngày) và với liều thấp nhất có hiệu quả, đau vừa cấp tính ở trẻ em

trên 12 tuổi khi không đáp ứng với các thuốc giảm đau khác như paracetamol hoặc ibuprofen.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với codein hoặc các thành phần khác của thuốc.

Suy hô hấp cấp.

Nguy cơ liệt ruột; trướng bụng, bệnh ia chảy cấp như viêm đại tràng loét hoặc viêm đại tràng do kháng sinh.

Các bệnh kèm theo tăng áp lực nội sọ hoặc chấn thương sọ não (vì ngăn cản chẩn đoán dựa vào đáp ứng đồng tử).

Bệnh nhân hôn mê.

Chống chỉ định cho mọi lứa tuổi khi đã biết người bệnh thuộc loại chuyển hóa cực nhanh codein.

Suy gan.

Chống chỉ định giảm đau cho tất cả các trẻ em (dưới 18 tuổi) thực hiện cắt amidan, nạo V.A để điều trị con ngưng thở khi ngủ.

Không dùng cho trẻ em có vấn đề về thở, bao gồm các bệnh về thần kinh cơ, các bệnh về tim hoặc hô hấp nặng, nhiễm khuẩn hô hấp, da chấn thương hoặc phẫu thuật rộng.

Mẹ cho con bú vì thuốc có thể vào sữa.

Chống chỉ định để điều trị ia chảy cấp ở trẻ dưới 12 tuổi. Trẻ trên 12 tuổi, nếu cần, có thể dùng liều như liều người lớn.

Thận trọng

Các chế phẩm chứa codein dùng chữa ho phải dùng với liều nhỏ nhất và ngắn nhất để giảm thiểu nhòn thuốc và nghiên cứu. Phải giảm liều đối với người có nguy cơ xấu như quá ít tuổi hoặc quá già hoặc đang dùng các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương khác. Không nên dùng các chế phẩm chứa codein chữa ho bán tự do trên thị trường cho trẻ em dưới 18 tuổi vì ít hiệu quả và có nguy cơ gây nghiện (Theo MHRA: Cơ quan điều chỉnh Thuốc và các sản phẩm chăm sóc sức khoẻ). Tuy vậy, codein vẫn được cấp phép để làm dịu ho khan ở trẻ em trên 12 tuổi.

Cần thận trọng khi dùng codein cho người bị hen, hoặc khí phế thũng vì codein có thể thúc đẩy suy hô hấp do tăng quanh các chất tiết ở phế quản và làm mất phản xạ ho.

Nhòn thuốc và nghiên cứu có thể xảy ra khi dùng thuốc kéo dài. Phải cảnh báo cho người dùng codein khi phải vận hành máy, lái xe.

Codein phải dùng thận trọng ở người suy nhược hoặc ở người mới mổ lồng ngực hoặc mổ bụng vì mất phản xạ ho có thể dẫn đến ứ đờm sau mổ.

Codein phải dùng thận trọng cho người mẹ đang nuôi con bằng sữa mẹ khi người mẹ được biết hoặc nghi ngờ thuộc nhóm người có chuyển hóa codein cực nhanh thành morphin (do tác dụng của cytochrome P₄₅₀ isoenzym CYP2D6) vì có thể gây tử vong cho trẻ bú mẹ do nhiễm độc morphin.

Thời kỳ mang thai

Không dùng cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chỉ dùng khi thật cần thiết.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

Thần kinh: Đau dây, chóng mặt, khát và có cảm giác khác lạ.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, táo bón.

Tiết niệu: Bí đái, đái ít.

Tim mạch: Mạch nhanh, mạch chậm, hồi hộp, yếu mệt, hạ huyết áp thể đứng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Phản ứng dị ứng: Ngứa, mày đay.

Thần kinh: Suy hô hấp, anви, sảng khoái, bồn chồn.

Tiêu hóa: Đau dạ dày, co thắt ống mật.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Dị ứng: Phản ứng phản vệ.

Thần kinh: Ảo giác, mất phương hướng, rối loạn thị giác, co giật.

Tim mạch: Suy tuần hoàn.

Loại khác: Đỏ mặt, toát mồ hôi, mệt mỏi.

Nghiên cứu: Dùng codein trong thời gian dài với liều từ 240 - 540 mg/ngày có thể gây nghiện thuốc. Các biểu hiện thường gặp khi thiêu thuốc là bồn chồn, run, co giật cơ, toát mồ hôi, chảy nước mũi. Có thể gây lệ thuộc thuốc về tâm lý, về thân thể và gây quen thuộc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

ADR thường ít xảy ra khi dùng liều điều trị thông thường bằng đường uống. Buồn nôn, nôn, táo bón khi dùng liều lặp lại nhiều lần. Tránh dùng liều cao, hoặc kéo dài. Nếu cần có thể sử dụng thuốc nhuận tràng hoặc thụt thảo.

Liều lượng và cách dùng

Codein phosphat thường dùng theo đường uống. Phải dùng liều thấp nhất có hiệu quả và ít lầm nhất nếu có thể để giảm lạm dụng thuốc. Liều phải giảm đối với người suy nhược và người cao tuổi hoặc trẻ nhỏ nhẹ cân.

Dau nhẹ và vừa: Liều codein phosphat uống và tiêm bắp, tiêm dưới da tương tự nhau ở người lớn và trẻ em trên 12 tuổi.

Người lớn: Uống, mỗi lần 30 mg cách nhau 4 giờ nếu cần thiết; liều thông thường dao động từ 15 - 60 mg, tối đa là 240 mg/ngày. Trẻ em 12 - 18 tuổi, uống hoặc tiêm bắp, 30 - 60 mg cách nhau 6 giờ, nếu cần; tối đa 240 mg/ngày; tối đa 3 ngày.

Ho khan: Thường dùng dạng sirô.

Người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên: 10 - 20 mg/1 lần, 3 - 4 lần trong ngày, không vượt quá 120 mg/ngày.

Ia chảy cấp: Điều trị triệu chứng ngắn ngày, người lớn, 30 mg uống 3 - 4 lần mỗi ngày.

Tương tác thuốc

Tác dụng giảm đau của codein tăng lên khi phối hợp với aspirin và paracetamol, nhưng lại giảm hoặc mất tác dụng bởi quinidin.

Codein làm giảm chuyển hóa cyclosporin do ức chế enzym cytochrom P₄₅₀.

Codein thường làm tăng tác dụng của các thuốc chủ vận thuốc phiện khác, thuốc mê, thuốc trấn tĩnh, thuốc an thần, và thuốc ngủ, thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc ức chế monoamin oxidase, rượu, và các thuốc ức chế thần kinh khác.

Bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng, trong bao bì kín. Bảo quản codein phosphat tiêm tránh ánh sáng, ở nhiệt độ dưới 40 °C.

Tương kỵ

Có thể kết hợp codein với aspirin, paracetamol, một số thuốc giảm ho như guaifenesin.

Không được kết hợp với các dung dịch chứa aminophyllin, amoni clorid, natri amobarbital, natri pentobarbital, natri phenobarbital, natri methicilin, natri nitrofurantoin, natri clorothiazid, natri bicarbonat, natri iodid, natri thiopental, natri heparin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Suy hô hấp (giảm nhịp thở, hô hấp Cheyne-Stokes, xanh tím). Lơ mơ dẫn đến trạng thái đờ đẫn hoặc hôn mê, mềm cơ, da lạnh và ẩm, đôi khi mạch chậm và hạ huyết áp. Trong trường hợp nặng: Ngừng thở, truỵ mạch, ngừng tim và có thể tử vong.

Xử trí: Phải hồi phục hô hấp bằng cách cung cấp dưỡng khí và hô

hấp hổ trợ có kiểm soát. Chỉ định naloxon ngay bằng đường tiêm tĩnh mạch trong trường hợp nặng.

Thông tin qui chế

Codein phosphat kết hợp với terpin hydrat có trong Danh mục thuốc tân dược được thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Thuốc gây nghiện.

Tên thương mại

Relcodin.

COLCHICIN

Tên chung quốc tế: Colchicine.

Mã ATC: M04AC01.

Loại thuốc: Chống bệnh gút.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 0,25 mg; 0,5 mg; 0,6 mg; 1 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Colchicin, một dẫn chất của phenanthren, lấy được từ cây *Colchicum* (cây Bá chó). Tác dụng dược lý chính của colchicin là chống bệnh gút. Thuốc có tác dụng chống viêm yếu và không có tác dụng giảm đau. Thuốc không có tác dụng bài tiết acid uric qua nước tiểu, không có tác dụng đổi với nồng độ, tính hoà tan hoặc gắn vào protein huyết thanh của urat trong huyết thanh. Tuy cơ chế tác dụng chống bệnh gút của colchicin chưa được biết đầy đủ, thuốc làm giảm đáp ứng viêm đối với lắng đọng các tinh thể mononatri urat lên các mô của khớp, có thể bằng cách ức chế chuyển hoá, di chuyển, hoá ứng động của bạch cầu đa nhân và/hoặc các chức năng của các bạch cầu khác. Colchicin cũng ngăn cản natri urat lắng đọng bằng cách trực tiếp làm bạch cầu đa nhân giảm sản xuất acid lactic và làm giảm thực bào nén gián tiếp giảm tạo acid. (tính acid tạo thuận lợi cho các vi tinh thể urat lắng đọng). Khi uống colchicin trong vòng vài giờ đầu đợt gút cấp, trên 90% người bệnh đáp ứng tốt; nếu uống muộn hơn, sau 24 giờ, chỉ 75% người bệnh đáp ứng tốt. Tuy vậy, colchicin được coi là thuốc đứng hàng thứ hai, vì dễ gây độc khi dùng liều cao, nên có thể dùng để điều trị đợt gút cấp khi bệnh nhân không đáp ứng hoặc không dung nạp được các thuốc chống viêm không steroid như indometacin, ibuprofen, naproxen.

Tác dụng chống phân bào: Colchicin ức chế giai đoạn giữa (metaphase) và giai đoạn sau (anaphase) của quá trình phân chia tế bào do tác động lên thoái và lên sự biến đổi gel-sol. Sự biến đổi thể gel và thể sol ở các tế bào chưa phân chia cũng bị ức chế.

Tác dụng chống phân bào của colchicin gây ra các tác dụng có hại lên các mô đang tăng sinh như tuy xương, da và lông tóc.

Các tác dụng khác: *In vitro*, colchicin ức chế sự tiết ra protein A amyloid là 1 protein được tế bào gan tổng hợp và là thành phần chủ yếu của nhiễm amyloid trong bệnh Sốt Địa trung hải có tính chất gia đình.

Colchicin uống gây ra một hội chứng kém hấp thu hồi phục được như giảm hấp thu cyanocobalamin (vitamin B₁₂), mờ, natri, kali, nitơ, xylose và các đường được vận chuyển tích cực khác, như vậy dẫn đến giảm nồng độ cholesterol và caroten trong huyết thanh. Các tác dụng này do colchicin tác động lên niêm mạc hòi tràng. Colchicin làm giảm hoạt tính của lactic dehydrogenase và làm tăng hoạt tính của enzym lysosom của niêm mạc ruột. Ngoài ra, colchicin còn làm giảm thân nhiệt, ức chế trung tâm hô hấp, co

thắt mạch máu làm tăng huyết áp thông qua kích thích trung tâm vận mạch.

Dược động học

Hấp thu: Colchicin được hấp thu ở óng tiêu hóa và chuyển hoá một phần ở gan. Thuốc và các chất chuyển hoá vào lại đường ruột qua mật và thuốc không chuyển hoá được hấp thu từ ruột (vòng tuần hoàn ruột - gan). Nồng độ colchicin trong huyết tương giảm 1 - 2 giờ sau khi uống và sau đó lại tăng lên, có khả năng là do tái hấp thu thuốc chưa chuyển hoá.

Phân bố: Sau khi tái hấp thu, colchicin nhanh chóng loại khỏi huyết tương và phân bố vào các mô. Colchicin tập trung ở bạch cầu. Thuốc và các chất chuyển hoá cũng phân bố vào các mô khác bao gồm thận, gan, lách và ruột trù tim, cơ xương, và não. Thuốc phân bố vào sữa mẹ và nếu uống dài ngày với liều 1 - 1,5 mg/ngày, nồng độ đỉnh của thuốc trong sữa tương tự như nồng độ trong huyết thanh và dao động từ 1,9 đến 8,6 nanogram/ml.

Đào thải: Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều điều trị duy nhất, colchicin nhanh chóng bị loại khỏi huyết tương; nửa đời trong huyết tương khoảng 20 phút. Nửa đời của thuốc trong bạch cầu khoảng 60 giờ. Colchicin bị khử acetyl một phần ở gan và cũng bị chuyển hoá chậm ở các mô khác. Colchicin và các chất chuyển hoá chủ yếu đào thải vào phân, một số ít vào nước tiểu. Bệnh nhân suy thận nặng đào thải ít hoặc không đào thải colchicin hoặc các chất chuyển hoá vào nước tiểu, làm nửa đời thuốc trong huyết tương kéo dài hơn.

Chỉ định

Dợt cấp: Của bệnh gút: Colchicin cần uống sớm trong vòng vài giờ đầu, nếu uống muộn sau 24 giờ bị bệnh, kết quả kém hơn.

Phòng tái phát viêm khớp do gút và điều trị dài ngày bệnh gút: Colchicin cần phối hợp với allopurinol hoặc một thuốc acid uric - niệu (như probenecid, sulfapyrazol) để làm giảm nồng độ urat trong huyết thanh. Liều dự phòng colchicin phải cho trước khi bắt đầu cho allopurinol hoặc liệu pháp acid uric - niệu vì nồng độ urat huyết thanh thay đổi đột ngột có thể thúc đẩy đợt gút cấp. Sau khi nồng độ urat huyết tương đã giảm tối mức mong muốn và không xảy ra đợt gút nào trong vòng 3 - 6 tháng, có thể ngừng colchicin và có thể tiếp tục điều trị đơn độc thuốc làm giảm urat. Colchicin thường phối hợp với probenecid để điều trị dự phòng gút mạn tính.

Sốt Địa trung hải: Có tính chất gia đình (sốt chu kỳ) và nhiễm dạng tinh bột (Amyloidosis).

Viêm khớp trong sarcoidose, viêm khớp kèm theo nốt u hồng ban, viêm sụn khớp cấp có calci hóa.

Chống chỉ định

Suy thận nặng. Suy gan nặng.

Bệnh đường tiêu hoá nặng.

Bệnh tim nặng hoặc loạn động máu. Mẫn cảm với colchicin.

Thận trọng

Khi dùng để điều trị đợt gút cấp: Phải thận trọng ở người suy thận hoặc suy gan.

Thận trọng với người mắc bệnh tim, bệnh gan, thận hay bệnh tiêu hóa. Bệnh nhân cao tuổi bị suy nhược dễ bị ngộ độc do tích tụ thuốc. Không được tiêm colchicin vào cơ thể theo đường dưới da hay tiêm bắp vì sẽ gây đau nhiều ở chỗ tiêm.

Nhà sản xuất khuyến cáo khi điều trị lâu dài colchicin, phải định kỳ đếm tế bào máu. Ngoài ra, định lượng nồng độ creatinin kinase huyết thanh (CK, creatin phosphokinase, CPK) ít nhất 6 tháng một lần ở người suy thận (thanh thải creatinin ≤ 50 ml/phút) vì những bệnh nhân này có tăng nguy cơ bị bệnh cơ và suy tuỷ.

Thời kỳ mang thai

Tránh dùng colchicin cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Colchicin đào thải qua sữa mẹ. Người ta chưa thấy trẻ bị ngộ độc qua đường sữa nhưng người mẹ có thể tránh làm nồng độ thuốc cao trong sữa bằng cách uống thuốc vào buổi tối trước khi ngủ và cho con bú sau 8 giờ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Buồn nôn, nôn, đau bụng.

Với liều cao: Ỉa chảy nặng, chảy máu dạ dày - ruột, nổi ban, tổn thương thận.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Viêm thần kinh ngoại biên, rụng tóc, rối loạn về máu (trị liệu dài ngày), giảm tinh trùng (hồi phục được).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tác dụng phụ thường gặp nhất khi uống colchicin là buồn nôn, đau bụng, nôn và ỉa chảy. Cần ngừng dùng colchicin nếu có các triệu chứng rối loạn tiêu hóa trên vì đó là các dấu hiệu báo động sớm về khả năng có thể sẽ bị ngộ độc nặng hơn. Trị liệu chỉ được tiếp tục khi hết các triệu chứng trên và thường sau 24 - 48 giờ. Có thể dùng các thuốc chống ỉa chảy hay thuốc làm chậm nhu động ruột để điều trị ỉa chảy do colchicin gây ra.

Điều trị dài ngày: Cần theo dõi đều đặn xem người bệnh có bị tác dụng phụ không, kiểm tra đều đặn các tế bào máu, công thức bạch cầu.

Khi có các tác dụng phụ thì phải hiểu đó là dấu hiệu đầu tiên của ngộ độc. Nên ngừng dùng colchicin hoặc phải giảm liều.

Liều lượng và cách dùng

Đợt gút cấp: Liều ban đầu là 0,5 - 1,2 mg, sau đó cứ cách 1 giờ lại uống 0,50 - 0,60 mg hoặc cứ cách 2 giờ lại uống 1 - 1,2 mg cho đến khi hết đau hoặc bị nôn hay ỉa chảy. Tổng liều trung bình colchicin uống trong một đợt điều trị là 4 - 6 mg. Đau và sưng khớp thường giảm sau 12 giờ và thường hết hẳn sau khi dùng thuốc 48 - 72 giờ. Nếu uống lại thì đợt uống mới phải cách lần uống cũ 3 ngày nếu không thì colchicin có thể gây độc vì thuốc có thể bị tích tụ.

Dự phòng viêm khớp gút tái phát (bệnh nhân có 1 hoặc vài đợt cấp mỗi năm): Uống colchicin liều thường dùng 0,6 mg/ngày, 3 - 4 lần mỗi tuần. **Dự phòng cho người bị gút phải phẫu thuật** (ngay cả tiểu phẫu): 0,6 mg/lần, 3 lần mỗi ngày trong 3 ngày trước và 3 ngày sau phẫu thuật.

Bệnh sốt chu kỳ (Sốt Địa trung hải có tính chất gia đình). **Dự phòng lâu dài:** Uống 1 - 2 mg/ngày chia thành nhiều liều nhỏ. Nếu có rối loạn tiêu hoá, rút liều xuống 0,6 mg/ngày. Ở trẻ em, độ an toàn và hiệu quả chưa được xác định. Colchicin đã được dùng để dự phòng lâu dài: 0,5 mg/ngày cho trẻ dưới 5 tuổi; 1 mg/ngày cho trẻ 5 - 10 tuổi; 1,5 mg/ngày cho trẻ trên 10 tuổi.

Điều trị xơ hóa đường mật nguyên phát: Uống 0,5 mg colchicin, 2 lần/ngày, lặp lại nhiều ngày.

Điều trị xơ gan: Mỗi tuần uống 5 ngày, mỗi ngày 1 mg.

Liều lượng ở người suy thận và suy gan: Vì thanh thải colchicin bị giảm và nửa đời đào thải tăng ở người suy thận, nhà sản xuất khuyến cáo phải thận trọng khi dùng thuốc ở người có biểu hiện sớm tổn thương thận. Đối với người có thanh thải creatinin vượt quá 50 ml/phút, có thể uống 0,6 mg/lần, 2 lần mỗi ngày. Nếu thanh thải creatinin 35 - 50 ml/phút, có thể uống 0,6 mg/ngày. Nếu thanh thải creatinin 10 - 34 ml/phút, có thể uống 0,6 mg cách 2 - 3 ngày 1 lần. Phải tránh dùng thuốc khi thanh thải creatinin < 10 ml/phút. Colchicin thường không được dùng cho người bệnh làm thâm phan máu.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời colchicin và ciclosporin làm tăng độc tính của ciclosporin.

Colchicin làm giảm hấp thu vitamin B₁₂ do tác động độc đối với niêm mạc ruột non. Sự hấp thu này có thể được phục hồi.

Colchicin có thể tăng đáp ứng với các thuốc giống thần kinh giao cảm và thuốc ức chế thần kinh.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Nhiễm độc có thể xảy ra khi dùng liều cao lặp lại nhiều lần hoặc dùng 1 lần. Tử vong đã xảy ra với liều thấp 7 mg, tuy có người đã sống sót với liều cao hơn nhiều. Liều gây độc khoảng 10 mg. Liều gây chết ở người ước khoảng 65 mg. Tử vong đã xảy ra khi tiêm tĩnh mạch liều gây tích luỹ 5,5 mg. Ngộ độc colchicin chủ yếu là do ý đồ tự tử. Ngộ độc rất nặng và tỷ lệ tử vong rất cao (30%).

Các triệu chứng ngộ độc xuất hiện sau khi uống thuốc từ 1 đến 8 giờ: Đau bụng nhiều và lan tỏa, nôn nhiều, liệt ruột, ỉa chảy nhiều có thể có máu. Ngoài ra còn có thể bị viêm dạ dày, đau khớp, hạ calci huyết, sốt, phát ban, kê cá ban như sốt hồng ban, sau đó là mất nước dẫn đến thiểu niệu. Tổn thương thận dẫn đến thiểu niệu và rái ra máu. Gan to và các transaminase tăng rất cao. Tổn thương mạch nặng gây sốc và trụy tim mạch. Các rối loạn về máu (tăng bạch cầu rồi sau đó là giảm bạch cầu và tiêu cầu do tổn thương tủy), thở nhanh, rụng tóc (vào ngày thứ 10). Nhược cơ nặng và có thể liệt thần kinh trung ương đi lên trong lúc bệnh nhân vẫn nhận biết được. Tử vong thường xảy ra vào ngày thứ 2 hoặc ngày thứ 3 do rối loạn nước - điện giải, suy hô hấp, trụy tim mạch và nhiễm khuẩn huyết.

Xử trí: Không có thuốc kháng độc đặc hiệu cho ngộ độc colchicin. Mảnh Fab đặc hiệu của colchicin điều chế từ kháng huyết thanh dê đã được dùng để điều trị nhiễm độc nặng để doạ tính mạng. Dùng 480 mg mảnh Fab đặc hiệu của colchicin cho một bệnh nhân sau khi uống colchicin liều 1 mg/kg, đã làm tăng gấp 6 lần bài tiết colchicin qua nước tiểu. Nếu uống colchicin, trong vài giờ đầu, có thể rửa dạ dày hoặc gây nôn. Có thể cho than hoạt. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ: giảm đau bụng bằng atropin, chống sốc, hỗ trợ hô hấp. Có thể dùng filgrastim để điều trị giảm huyết cầu toàn thể do nhiễm độc colchicin. Lợi ích của thẩm phân máu, cưỡng bức lợi niệu, truyền lọc máu qua than hoạt hoặc thẩm phân màng bụng trong điều trị quá liều colchicin chưa được xác định.

Thông tin qui chế

Colchicin 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

Auschicin; Celogot; Cocolone; Colchifar; Colchin-gut; Colcine Tablets "Honten"; Colocin; Coloxvis; Coloxvis - Fort; Dochicin; Kupcolkin; Oripicin; Osagoute; SaVi Colchicine 1.

COLISTIN

Tên chung quốc tế: Colistin.

Mã ATC: A07AA10, J01XB01.

Loại thuốc: Kháng sinh (thuộc nhóm polymycin).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 1 500 000 dvqt colistin sulfat (tương đương với 50 mg

colistin base).

Sirô: 250 000 đvqt/5 ml (colistin sulfat).

Thuốc tiêm dạng bột 500 000 đvqt/lọ (tương đương với 40 mg colistin methansulfonat hoặc 16,66 mg colistin base); 1 000 000 đvqt/lọ (tương đương với 80 mg colistin methansulfonat hoặc 33,33 mg colistin base). Dung môi để pha kèm theo: Ông 3 ml dung dịch natri clorid 0,9%.

Thuốc tiêm chứa natri colistimetat tương đương với 150 mg colistin.

Thuốc dùng tại chỗ: Thuốc nước nhỏ tai, nhỏ mắt; thuốc mỡ tra mắt.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Trong dung dịch, natri colistimetat bị thủy phân thành colistin có hoạt tính.

Colistin là thuốc kháng sinh nhóm polymyxin, thường dùng để điều trị những trường hợp nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn Gram âm, đặc biệt là các trường hợp nhiễm *Pseudomonas aeruginosa* (mặc dù hiện nay người ta thường dùng các kháng sinh khác ít độc hơn để điều trị nhiễm khuẩn toàn thân như các aminoglycosid, carboxypenicilin, ureidopenicilin và cephalosporin). Phổ kháng khuẩn và cơ chế tác dụng của colistin cũng tương tự như của polymyxin B, nhưng dạng colistin sulfat có tác dụng hơi kém hơn, còn dạng colistin natri colistimetat (methansulfonat) có tác dụng kém hơn polymyxin B nhiều. Các polymyxin có tác dụng diệt khuẩn ngay cả với tế bào ở trạng thái nghỉ, vì thuốc làm thay đổi tính thẩm thấu chọn lọc của màng tế bào. Nồng độ thuốc tối thiểu ức chế (MIC) phần lớn các loại vi khuẩn nhạy cảm là từ 0,01 đến 4 microgam/ml. Nồng độ có tác dụng đối với các chủng *Pseudomonas aeruginosa* nhạy cảm với thuốc thường thấp hơn 8 microgam/ml.

Colistin tác dụng tại phổi chỉ giới hạn ở các vi khuẩn Gram âm: *Pseudomonas aeruginosa*, *E. Coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Haemophilus*, *Bordetella pertussis*, *Pasteurella*, *Citrobacter*, *Acinetobacter* (MIC = 0,25 - 1 microgam/ml). Chưa thấy nói đến vi khuẩn trở nên kháng thuốc theo cơ chế di truyền hay qua trung gian plasmid.

Vi khuẩn kháng tự nhiên với colistin: Vi khuẩn Gram dương, cầu khuẩn Gram âm, *Proteus*, *Providencia*, *Mycobacteria* và vi khuẩn ký khí.

Có kháng chéo với polymyxin B.

Dùng colistin sulfat uống để điều trị nhiễm khuẩn đường tiêu hóa và dùng kết hợp với các thuốc khác để chống nhiễm khuẩn có chọn lọc ở đường tiêu hóa cho người bệnh có nguy cơ cao bị nhiễm khuẩn nội sinh. Sau khi uống, colistin phát huy tác dụng kháng sinh tại chỗ ở ruột; thuốc không ảnh hưởng đến hệ vi khuẩn ruột ở trẻ em được nuôi dưỡng bình thường nhưng lại gây rối loạn nặng hệ vi khuẩn ruột ở trẻ được nuôi bằng đường tiêm truyền.

Dùng natri colistimetat tiêm để điều trị nhiễm khuẩn huyết, viêm màng não, nhiễm khuẩn thận, nhiễm khuẩn đường niệu - dục do các vi khuẩn nhạy cảm với thuốc.

Trong một số trường hợp cá biệt, dùng colistin tại chỗ để chữa viêm tai ngoài, bội nhiễm vết bỏng nông, vết loét ở chi dưới; đôi khi còn dùng natri colistimetat theo cách hít để điều trị nhiễm khuẩn hô hấp, đặc biệt ở người bệnh bị xơ nang.

Cũng giống như đối với bất kỳ kháng sinh nào khác, chỉ định dùng colistin phải dựa trên kháng sinh đồ.

Dược động học

Colistin sulfat và natri colistimetat được hấp thu rất kém ở đường tiêu hóa (chi khoảng 0,5%) và không được hấp thu qua niêm mạc hoặc da lành. Sau khi uống, thuốc đào thải qua phân dưới dạng không đổi. Sau khi tiêm bắp natri colistimetat với liều tương đương 150 mg colistin từ 2 đến 3 giờ, thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương. Khi dùng đường tiêm tĩnh mạch, thuốc đạt

nồng độ đỉnh cao hơn nhưng giảm nhanh hơn so với đường tiêm bắp. *In vivo*, một tỷ lệ nhỏ natri colistimetat có thể bị thủy phân thành colistin. Colistin gắn lòng lèo vào các mô, song dạng natri colistimetat thì không kết gắn. Colistin không qua hàng rào máu - não, và xuất hiện rất ít trong dịch nhâm cầu, dịch ổ khớp, dịch màng phổi. Colistin gắn 50% với protein huyết tương. Colistin có thể qua được nhau thai và bài xuất vào sữa mẹ.

Nửa đời huyết tương là từ 2 - 3 giờ. Colistin natri colistimetat đào thải chủ yếu nhờ quá trình lọc ở cầu thận dưới dạng không đổi hoặc dạng chuyển hóa. Trong vòng 24 giờ, có thể tới 80% liều thuốc đã tiêm xuất hiện trong nước tiểu. Ở trẻ em thuốc đào thải nhanh hơn so với người lớn và thuốc đào thải chậm ở người bị suy giảm chức năng thận. Ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 20 ml/phút, nửa đời của natri colistimetat từ 10 - 20 giờ, ở bệnh nhân bí tiểu, nửa đời của thuốc tăng lên tới 2 - 3 ngày.

Chỉ định

Chỉ sử dụng khi không dùng được những thuốc khác trong các điều trị sau:

Điều trị nhiễm khuẩn đường tiêu hóa, và phổi hợp với các thuốc khác để khử nhiễm chọn lọc ở đường tiêu hóa cho người bệnh có nguy cơ cao bị nhiễm khuẩn nội sinh (dùng theo đường uống).

Nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn Gram âm: Nhiễm khuẩn huyết, viêm màng não, nhiễm khuẩn thận, nhiễm khuẩn đường niệu - sinh dục do các vi khuẩn nhạy cảm (dùng theo đường tiêm).

Điều trị nhiễm khuẩn đường hô hấp (hít natri colistimetat), đặc biệt ở người bệnh bị xơ nang.

Điều trị nhiễm khuẩn tai ngoài (dùng colistin sulfat và natri colistimetat để nhô vào tai).

Chống chỉ định

Người bệnh dị ứng với polymyxin hoặc các thành phần khác của thuốc.

Trẻ em dưới 2 tháng tuổi.

Người bị bệnh nhược cơ.

Người bệnh bị suy thận nặng, người bệnh đang dùng thuốc khác độc đối với thận.

Người bệnh gãy mề có dùng hydroxydion (Viadril).

Thận trọng

Thuốc có thể gây rối loạn thần kinh thoáng qua nên cần thông báo với bệnh nhân tránh các hoạt động cần sự tập trung hoặc phối hợp vận động như phẫu thuật, lái xe...

Cần theo dõi chức năng thận, nếu có dấu hiệu giảm bài tiết nước tiểu hoặc tăng nồng độ urê, creatinin huyết thanh, cần ngưng thuốc ngay lập tức. Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân có nguy cơ suy thận (ví dụ: bệnh nhân cao tuổi). Đặc biệt thận trọng khi dùng cho bệnh nhân suy thận, cân điều chỉnh liều theo mức độ suy thận.

Thuốc có thể gây ức chế thần kinh - cơ (liệt) ở người bệnh mắc bệnh phổi mạn tính, có thể dẫn đến tử vong do ngừng thở.

Dùng thuốc dài ngày có thể dẫn đến phát triển quá mức các vi khuẩn không nhạy cảm, đặc biệt *Proteus*.

Nếu bôi thuốc trên một vùng da rộng bị tổn thương, thuốc có thể được hấp thu vào máu.

Tuyệt đối không mang kính áp tròng trong suốt thời gian điều trị bằng colistin ở mắt.

Thời kỳ mang thai

Colistin có thể đi qua nhau thai, thuốc chỉ sử dụng trong thời kỳ mang thai khi lợi ích vượt trội so với nguy hại có thể có đối với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Colistin được bài tiết trong sữa. Mặc dù nồng độ thấp, nhưng có thể có ba vấn đề đối với trẻ bú mẹ: Biến đổi hệ vi khuẩn ở ruột, tác dụng trực tiếp trên trẻ và ảnh hưởng đến kết quả nuôi cấy nếu

cần thiết phải làm khi có sốt phải khám toàn bộ. Không nên dùng trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khoảng 20% người bệnh dùng colistin bị các tác dụng có hại cho thận. Ngoài tác dụng phụ hay gặp nhất là hoại tử ống thận, còn gặp cả viêm thận kẽ. Dùng thuốc liều cao, kéo dài, suy thận là các yếu tố dễ gây nguy cơ có hại cho thận. Các tổn thương thận do colistin gây ra thường hồi phục được nhưng cũng có trường hợp vẫn nặng lên sau khi đã ngừng dùng thuốc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Phản ứng dị ứng: Sốt do thuốc. Cũng như các polymyxin khác, colistin kích ứng phế quản do có tác dụng gây giải phóng histamin. Phản ứng này có thể xảy ra rất nhanh và điều trị bằng thuốc gây giãn phế quản không có tác dụng.

Hệ thần kinh (có tới 7% người bệnh có chức năng thận bình thường bị ảnh hưởng): Tê quanh môi, rối loạn vận mạch, hoa mắt. Ở bệnh nhân suy thận, có thể xuất hiện các độc tính nghiêm trọng với hệ thần kinh như: Lú lẫn, hôn mê, loạn thần, co giật.

Thận: Suy thận hồi phục được.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Phản ứng dị ứng: Phát ban sần, tổn thương da.

Hệ thần kinh: Mất điều hòa vận động, co giật, mất phương hướng, ngừng thở.

Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa, viêm ruột kết màng giả.

Tại chỗ: Đau tại chỗ tiêm.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Suy thận (khi dùng liều > 10 000 000 dvqt/ngày) có thể phục hồi sau khi ngừng colistin.

Kích ứng màng não (tiêm thuốc vào ống tủy).

Điếc, tổn thương ốc tai (khi nhỏ thuốc qua màng nhĩ bị thủng).

Gây ức chế thần kinh - cơ.

Độc tính trên gan.

Giảm bạch cầu hạt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần theo dõi người bệnh để phát hiện sớm các triệu chứng ngộ độc thuốc. Khi đó, cần ngừng ngay thuốc.

Điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

Hỗ trợ hô hấp, điều chỉnh cân bằng điện giải nếu cần thiết.

Cần theo dõi chức năng thận, nếu có dấu hiệu giảm bài tiết nước tiểu hoặc tăng nồng độ nitơ urê, creatinin huyết thanh, cần ngừng thuốc ngay lập tức.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Pha tiêm: Bộ pha tiêm natri colistimetat tương đương 150 mg colistin được tạo thành dung dịch với 2 ml nước cất pha tiêm, lắc nhẹ để tránh tạo bọt. Dung dịch tiêm tạo thành nên được dùng ngay hoặc bảo quản trong vòng 24 giờ.

Đối với tiêm tĩnh mạch: Tiêm 1/2 liều hàng ngày trực tiếp vào tĩnh mạch trong vòng 3 - 5 phút, 12 giờ tiêm một lần.

Đối với truyền tĩnh mạch liên tục: Tiêm trực tiếp 1/2 liều hàng ngày vào tĩnh mạch trong vòng 3 - 5 phút, phần còn lại pha trong dung dịch tương hợp, truyền tĩnh mạch chậm sau đó 1 - 2 giờ. Tốc độ truyền đối với người có chức năng thận bình thường là 5 - 6 mg/giờ. Với bệnh nhân có suy thận, cần điều chỉnh tốc độ truyền theo mức độ suy thận. Dung dịch pha tiêm và thể tích dung dịch phụ thuộc vào nhu cầu dịch và điện giải của bệnh nhân.

Dung dịch tương hợp pha tiêm bao gồm: Natri clorid 0,9%, dung dịch dextrose 5%, hỗn hợp dextrose 5% và natri clorid 0,225%, 0,45% hoặc 0,9%, dung dịch ringer lactat, dung dịch đường biến 10% (saccarose).

Liều dùng

Uống: Liều uống thường dùng mỗi lần 1,5 đến 3 triệu đơn vị

quốc tế colistin sulfat (50 đến 100 mg colistin base), ngày ba lần. Trẻ nặng dưới 15 kg: Mỗi lần 250 000 đến 500 000 dvqt (8,3 - 16,6 mg colistin base), ngày ba lần. Trẻ nặng 15 đến 30 kg: Mỗi lần 750 000 đến 1 500 000 dvqt (25 đến 50 mg colistin base), ngày ba lần.

Tiêm (natri colistimetat): Liều tiêm bắp và tĩnh mạch đối với trẻ em và người lớn có chức năng thận bình thường là 2,5 - 5 mg/kg/ngày (tính theo colistin), chia làm 2 - 4 lần tùy theo mức độ nghiêm trọng của tình trạng nhiễm khuẩn.

Để điều trị nhiễm khuẩn hô hấp ở người lớn và xơ cứng bì ở trẻ em, đặc biệt với chủng *P. aeruginosa* có thể dùng dạng hít với liều tương đương 33,33 - 66,66 mg colistin (tương đương 1 - 2 triệu dvqt), 2 - 3 lần/ngày.

Điều chỉnh liều ở người bệnh suy thận cần căn cứ vào nồng độ creatinin huyết tương hoặc hệ số thanh thải creatinin của người bệnh:

Nồng độ creatinin huyết tương (mg/lit)	Hệ số thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều khuyên dùng (dvqt/kg/ngày)	Liều tối đa (dvqt/kg/ngày)
< 15	> 80	50 000	150 000
15 - < 35	80 - 30	30 000	60 000
35 - 100	< 30 - 5	15 000	30000
> 100	< 5	cứ 2 hoặc 3 ngày 1 000 000 dvqt	30 000 dvqt/kg sau đó 1 000 000 dvqt 2 lần/tuần
	Vô niệu	1 000 000 dvqt sau mỗi lần lọc máu	30 000 dvqt/kg sau đó 1 000 000 dvqt sau mỗi lần lọc máu

Điều chỉnh liều (tính theo cân nặng) tùy thuốc vào nồng độ creatinin huyết tương:

- Nồng độ creatinin từ 1,3 - 1,5 mg/dl: 75 - 115 mg/lần, ngày 2 lần (tương đương liều 2,5 - 3,8 mg/kg/ngày).

- Nồng độ creatinin từ 1,6 - 2,5 mg/dl: 66 - 150 mg/lần, ngày 1 - 2 lần (tương đương liều 2,5 mg/kg/ngày).

- Nồng độ creatinin từ 2,6 - 4 mg/dl: 100 - 150 mg/lần, 36 giờ dùng 1 lần (tương đương liều 1,5 mg/kg/lần).

Gợi ý sử dụng:

là chảy cáp: Liều trẻ em: 250 000 dvqt/kg/ngày, chia làm 3 - 4 lần uống; Người lớn: 100 000 - 150 000 dvqt/kg/ngày, chia làm 3 - 4 lần. Không được dùng thuốc quá 7 ngày. Phải chú ý bù nước tùy theo mức độ nặng nhẹ của ia chảy và các yếu tố khác như tuổi và cơ địa của người bệnh.

Viêm màng não: Có thể tiêm colistin vào ống tủy.

Trẻ em: 10 000 - 20 000 đơn vị quốc tế/ngày.

Người lớn: 60 000 dvqt/ngày (bắt đầu bằng 20 000 dvqt ngày thứ nhất và 40 000 dvqt ngày thứ hai).

Natri colistimetat còn dùng tiêm dưới kết mạc và dùng để rửa băng quang.

Natri colistimetat và colistin sulfat cũng được dùng tại chỗ, thường là phối hợp với các kháng sinh khác để điều trị nhiễm khuẩn tai ngoài. Cần kiểm tra kỹ màng nhĩ trước khi cho nhỏ tai vì nếu màng nhĩ bị thủng thì colistin có thể gây ra tổn thương không phục hồi (điếc, rối loạn thăng bằng do tổn thương ốc tai...). Không được sử dụng tại chỗ quá 8 - 10 ngày để tránh bội nhiễm do các chủng kháng colistin.

Tương tác thuốc

Tăng tác dụng/độc tính

Natri colistimetat có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của các chất ức chế thần kinh cơ như alcuronium, amikacin, atracurium, cisatracurium, doxacurium, fazadinium, galamin, hexafluorenium, metocurin, mivacurium, pancuronium, pipecuronium, rapacuronium, rocuronium, tubocurarin, vecuronium.

Nồng độ natri colistimetat có thể tăng lên khi dùng đồng thời với aminoglycosid, amphotericin B, capreomycin, polymyxin B, vancomycin.

Giảm tác dụng/độc tính

Natri colistimetat có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của vắc xin thương hàn.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc trong lọ kín và tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 25 °C. Dung dịch tiêm tạo thành với nước cất có thể bảo quản ở 2 - 8 °C trong vòng 7 ngày. Dung dịch tiêm tạo thành với các dung dịch tương hợp khác nên sử dụng trong vòng 24 giờ.

Có thể sử dụng dạng sirô trong 8 ngày sau khi pha, nếu để ở nơi mát.

Tương kỵ

Natri colistimetat có thể tương kỵ vật lý và/hoặc hóa học với một số thuốc nhưng sự tương kỵ tùy thuộc vào nhiều yếu tố: Nồng độ thuốc, dung dịch pha, pH, nhiệt độ.

Quá liều và xử trí

Trường hợp uống quá liều: Gây nôn, rửa dạ dày, uống than hoạt. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ tùy theo triệu chứng và mức độ nặng nhẹ.

Nên thay máu nếu có điều kiện vì lọc máu và thẩm tách màng bụng không có tác dụng đào thải colistin.

Thông tin qui chế

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

COTRIMOXAZOL

Tên chung quốc tế: Sulfamethoxazole - Trimethoprim

(Co-trimoxazole).

Mã ATC: J01EE01.

Loại thuốc: Kháng sinh, hỗn hợp sulfamethoxazol và trimethoprim với tỷ lệ 5/1.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: Sulfamethoxazol 400 mg + trimethoprim 80 mg; Sulfamethoxazo 1 800 mg + trimethoprim 160 mg;

Hỗn dịch: Sulfamethoxazol 40 mg + trimethoprim 8 mg trong 1 ml;

Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch: Lọ 10 ml và 30 ml chứa: Sulfamethoxazol 80 mg/ml và trimethoprim 16 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cotrimoxazol thường có tác dụng diệt khuẩn. Cotrimoxazol là một phối hợp gồm sulfamethoxazol (5 phần) và trimethoprim (1 phần). Cotrimoxazol tác dụng bằng cách ức chế liên tiếp các enzym trong chuyển hóa acid folic. Sulfamethoxazol là một sulfonamid có tác dụng kìm khuẩn bằng cách ức chế sự tạo thành dihydrofolic acid của vi khuẩn. Trimethoprim là một dẫn chất của pyrimidin có tác dụng diệt khuẩn và bằng cách ức chế enzym dihydrofolat reductase của vi khuẩn, trimethoprim ức chế sự tạo thành acid tetrahydrofolic từ acid dihydrofolic. Bằng cách ức chế tổng hợp acid tetrahydrofolic, cotrimoxazol ức chế tổng hợp thymidin của vi khuẩn. Sự ức chế 2 bước liên tiếp trong chuyển hóa acid folic đã cho cotrimoxazol tác dụng có tính chất hiệp đồng kháng khuẩn. Cơ chế hiệp đồng này cũng chống lại sự phát triển vi khuẩn kháng thuốc và làm cho

thuốc có tác dụng ngay cả khi vi khuẩn kháng lại từng thành phần của thuốc.

Tác dụng tối ưu *in vitro* chống lại đa số vi sinh vật được thấy ở tỷ lệ 1 phần trimethoprim với 20 phần sulfamethoxazol. Chế phẩm cotrimoxazol (TMP/SMX) được phối hợp với tỷ lệ 1 : 5; do sự khác biệt về được động học của 2 thuốc nên trong cơ thể tỷ lệ nồng độ đỉnh đạt xấp xỉ 1 : 20. Tính hiệu quả của cotrimoxazol phụ thuộc nhiều vào tính nhạy cảm của vi sinh vật đối với trimethoprim hơn là với sulfamethoxazol. Nhiều vi sinh vật kháng với sulfamethoxazol nhưng nhạy cảm hoặc nhạy cảm vừa với trimethoprim tỏ ra nhạy cảm có tính chất hiệp đồng với cotrimoxazol.

Các vi sinh vật sau đây thường nhạy cảm với thuốc: *E. coli*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus indol dương tính*, bao gồm cả *P. vulgaris*, *H. influenzae* (bao gồm cả các chủng kháng ampicilin), *S. pneumoniae*, *Shigella flexneri* và *Shigella sonnei*, *Pneumocystis carinii* (hiện nay là *Pneumocystis jiroveci*).

Cotrimoxazol có một vài tác dụng đối với *Plasmodium falciparum* và *Toxoplasma gondii*.

Các vi sinh vật thường kháng thuốc là: *Enterococcus*, *Pseudomonas*, *Campylobacter*; vi khuẩn kỵ khí, não mô cầu, lậu cầu, *Mycoplasma*. Kháng thuốc cotrimoxazol phát triển chậm trong ống nghiệm hơn so với từng thành phần đơn độc của thuốc. Tính kháng này tăng ở cả vi sinh vật Gram dương và Gram âm, nhưng chủ yếu ở *Enterobacter*.

Ở Việt Nam, sự kháng cotrimoxazol phát triển rất nhanh, nhiều vi khuẩn trong các năm 70 - 80 thường nhạy cảm với cotrimoxazol, nay đã kháng mạnh (*Haemophilus influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus spp.*, *Enterobacter*, *Salmonella typhi*...).

Vì khuẩn	% kháng thuốc (1992)	% kháng thuốc (1997)
<i>Salmonella typhi</i>	9,52	85
<i>H. influenzae</i>	31,58	75,7
<i>Str: pneumoniae</i>	44,3	83,9

Tính kháng cotrimoxazol của vi khuẩn khác nhau theo từng vùng (Bắc, Trung, Nam), nồng độ hay thành thị, nên đòi hỏi thầy thuốc có sự cân nhắc lựa chọn thuốc kỹ.

Dược động học

Hấp thu: Cotrimoxazol hấp thu nhanh và tốt ở đường tiêu hoá. Sau khi uống 1 - 4 giờ một liều duy nhất cotrimoxazol chứa 160 mg trimethoprim và 800 mg sulfamethoxazol, nồng độ đỉnh trong huyết thanh của trimethoprim là 1 - 2 microgam/ml và của sulfamethoxazol không gắn với protein huyết thanh là 40 - 60 microgam/ml. Sau khi uống nhiều liều, nồng độ đỉnh thuốc trong huyết thanh ở trạng thái ổn định thường lớn hơn 50% nồng độ khi uống một liều duy nhất. Sau khi uống cotrimoxazol, tỷ lệ nồng độ trong huyết thanh của trimethoprim trên nồng độ của sulfamethoxazol ở trạng thái ổn định thường là 1 : 20. Sau khi truyền tĩnh mạch 160 mg trimethoprim và 800 mg sulfamethoxazol cách 8 giờ 1 lần ở người lớn chức năng thận bình thường, nồng độ đỉnh trong huyết thanh của trimethoprim khoảng 9 microgam/ml và của sulfamethoxazol khoảng 105 microgam/ml. Nồng độ thấp nhất trong huyết thanh ở trạng thái ổn định của trimethoprim khoảng 6 microgam/ml và của sulfamethoxazol khoảng 70 microgam/ml. Phân bố: Cả 2 thuốc đều phân bố rộng rãi vào các mô và dịch trong cơ thể, bao gồm cả dịch não tuỷ. Thể tích phân bố của trimethoprim (100 - 120 lít) lớn hơn thể tích phân bố của sulfamethoxazol (12 - 18 lít). Ở người bệnh có màng não không bị viêm, nồng độ trimethoprim trong dịch não tuỷ bằng 50% và của sulfamethoxazol trong dịch não tuỷ bằng 40% so với nồng độ thuốc trong huyết thanh.

Khoảng 44% trimethoprim và khoảng 70% sulfamethoxazol gắn

vào protein huyết tương. Cả trimethoprim và sulfamethoxazol đều qua nhau thai và ở trong nước ối, nồng độ trimethoprim bằng 80% và nồng độ của sulfamethoxazol bằng 50% so với nồng độ thuốc tương ứng trong huyết thanh. Cả hai thuốc đều vào sữa, nồng độ của trimethoprim khoảng 125 và của sulfamethoxazol bằng 10% so với nồng độ thuốc tương ứng trong huyết thanh.

Đào thải: Ở người có chức năng thận bình thường, nửa đời trong huyết thanh của trimethoprim là 8 - 11 giờ, và của sulfamethoxazol bằng 10 - 13 giờ. Ở người lớn có hệ số thanh thải creatinin 10 - 30 ml/phút, nửa đời trong huyết thanh của trimethoprim có thể tăng tới 15 giờ. Ở người suy thận mạn, nửa đời của sulfamethoxazol có thể gấp 3 lần so với người có chức năng thận bình thường. Ở trẻ em dưới 1 tuổi, nửa đời trong huyết thanh của trimethoprim khoảng 7,7 giờ, còn ở trẻ em từ 1 - 10 tuổi khoảng 5,5 giờ. Cả hai thuốc đều chuyển hóa ở gan. Cả hai đào thải nhanh chóng qua thận. Ở người lớn chức năng thận bình thường, khoảng 50 - 60% trimethoprim và 45 - 70% sulfamethoxazol liều uống đào thải vào nước tiểu trong 24 giờ. Khoảng 80% lượng trimethoprim và 20% lượng sulfamethoxazol tìm thấy trong nước tiểu dạng không đổi. Chỉ một lượng nhỏ trimethoprim bài tiết vào phân qua mật. Thảm phân máu chỉ loại bỏ được một phần trimethoprim và sulfamethoxazol hoạt tính.

Chỉ định

Nhiễm khuẩn do các vi khuẩn nhạy cảm với cotrimoxazol:

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu:

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu dưới không biến chứng.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu mạn tính, tái phát ở nữ trưởng thành.

Viêm tuyến tiền liệt nhiễm khuẩn.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp:

Đợt cấp viêm phế quản mạn.

Viêm phổi cấp ở trẻ em.

Viêm tai giữa cấp ở trẻ em.

Viêm xoang mãn tính ở người lớn.

Nhiễm khuẩn đường tiêu hóa:

Ly trực khuẩn (tuy nhiên, kháng thuốc phổ biến tăng).

Thuốc hàng hai trong điều trị thương hàn (ceftriaxon hoặc một fluoroquinolon thường được sử dụng).

Nhiễm khuẩn do *Pneumocystis carinii* (hiện nay *Pneumocystis jiroveci*).

Viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* (trước đây là *Pneumocystis carinii*).

Chống chỉ định

Suy thận nặng mà không giám sát được nồng độ thuốc trong huyết tương; người bệnh được xác định thiếu máu nguyên hồng cầu không lò do thiếu acid folic; mẫn cảm với sulfonamid hoặc với trimethoprim; trẻ nhỏ dưới 2 tháng tuổi.

Thận trọng

Chức năng thận suy giảm; dễ bị thiếu hụt acid folic như người bệnh cao tuổi và khi dùng cotrimoxazol liều cao dài ngày; mất nước; suy dinh dưỡng. TMP/SMX có thể gây thiếu máu tan huyết ở người thiếu hụt G6PD.

Nhà sản xuất khuyến cáo phải theo dõi huyết học khi dùng cotrimoxazol, đặc biệt khi có các dấu hiệu rối loạn về máu. Phải ngừng ngay thuốc khi thấy xuất hiện phát ban hoặc có thay đổi bất thường về máu.

Phải đặc biệt theo dõi sát khi dùng thuốc cho người nhiễm HIV vì những người này đặc biệt có tỷ lệ cao về tai biến phụ (sốt, các phản ứng về da và huyết học).

Thời kỳ mang thai

Sulfonamid có thể gây vàng da ở trẻ em thời kỳ chu sinh do việc đẩy bilirubin ra khỏi albumin. Vì trimethoprim và sulfamethoxazol

có thể cản trở chuyển hóa acid folic, thuốc chỉ dùng lúc mang thai khi thật cần thiết. Nếu cần phải dùng thuốc trong thời kỳ có thai, điều quan trọng là phải dùng thêm acid folic. Nhà sản xuất khuyến cáo chống chỉ định khi mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Phụ nữ trong thời kỳ cho con bú không được dùng TMP/SMX. Trẻ sơ sinh rất nhạy cảm với tác dụng độc của thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Xảy ra ở 10% người bệnh. Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất xảy ra ở đường tiêu hóa (5%) và các phản ứng trên da xảy ra tối thiểu ở 2% người bệnh dùng thuốc: Ngoại ban, mụn phỏng. Các ADR thường nhẹ nhưng đôi khi xảy ra hội chứng nhiễm độc da rất nặng có thể gây chết, như hội chứng Lyell.

TMX/SMX không được dùng cho người bệnh đã xác định bị thiếu máu nguyên hồng cầu không lò thứ phát do thiếu acid folic hoặc người bệnh bị bệnh gan nặng, có thể viêm gan nhiễm độc.

Hay gấp, ADR >1/100

Toàn thân: Sốt.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, viêm lưỡi.

Da: Ngứa, ngoại ban.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Tăng bạch cầu ura eosin, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, ban xuất huyết.

Da: Mày đay.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, bệnh huyết thanh.

Máu: Thiếu máu nguyên hồng cầu không lò, thiếu máu tan huyết, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu hạt và giảm toàn thể huyết cầu.

Thần kinh: Viêm màng não vô khuẩn.

Da: Hoại tử biểu bì nhiễm độc (hội chứng Lyell), hội chứng Stevens-Johnson, ban đỏ đa dạng, phù mạch, mẩn cảm ánh sáng.

Gan: Vàng da, ứ mật ở gan, hoại tử gan.

Chuyển hóa: Tăng kali huyết, giảm đường huyết. Tâm thần: Ảo giác.

Sinh dục - tiết niệu: Suy thận, viêm thận kẽ, sỏi thận.

Tai: Ù tai.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Dùng acid folic 5 - 10 mg/ngày có thể tránh được ADR do thiếu acid folic mà không làm giảm tác dụng kháng khuẩn. Cần chú ý là tình trạng cơ thể thiếu acid folic không được phản ánh đầy đủ qua nồng độ acid folic huyết thanh. Thiếu máu hồng cầu không lò và đôi khi giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu có thể dùng leucovorin (acid folinic). Nếu có dấu hiệu suy tùy ở người dùng cotrimoxazol, phải cho leucovorin liều 5 - 15 mg/ngày cho tới khi các thông số huyết học trở lại bình thường.

Liều cao trimethoprim trong điều trị viêm phổi do *Pneumocystis carinii* gây tăng dần kali huyết nhưng có thể trở lại bình thường. Nguy cơ tăng kali huyết cũng xảy ra ở liều thường dùng và cần được xem xét, đặc biệt khi dùng đồng thời các thuốc làm tăng kali huyết khác hoặc trong trường hợp suy thận.

Người bệnh cần được chỉ dẫn uống đủ nước để tránh thuốc kết tinh thành sỏi. Không phơi nắng để tránh phản ứng mẩn cảm ánh sáng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Cotrimoxazol có loại uống và loại tiêm truyền tĩnh mạch. Thuốc tiêm không được tiêm bắp. Dung dịch đậm đặc cotrimoxazol tiêm truyền TMP/SMX phải pha loãng: Cứ 5 ml dung dịch đậm đặc chứa 80 mg trimethoprim pha với 125 ml dung dịch glucose 5%. Ở người bệnh phải hạn chế đưa nước, cứ 5 ml dung dịch đậm đặc có thể pha với 75 ml dung dịch tiêm glucose 5%. Sau khi pha với dung dịch glucose, dung dịch không được để lạnh và phải

dùng trong vòng 6 giờ. Không được trộn với thuốc hoặc dung dịch khác. Tránh truyền nhanh hoặc bơm thẳng vào tĩnh mạch. Phải loại bỏ dung dịch nếu thấy vẫn đục hoặc có kết tinh. Liều tiêm truyền tương tự như liều uống.

Liều lượng:

Liều cotrimoxazol được tính theo trimethoprim trong phối hợp cố định chứa sulfamethoxazol 5 mg và trimethoprim 1 mg.

Viêm tai giữa cấp: Trẻ em từ 2 tháng tuổi trở lên: liều thông thường của cotrimoxazol là 8 mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol)/kg/ngày chia thành 2 liều nhỏ cách nhau 12 giờ. Thời gian điều trị thông thường 10 ngày.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu: Do vi khuẩn nhạy cảm như *E.coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Morganella morganii* hoặc *Enterobacter*.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu dưới biến chứng:

Người lớn: 160 mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol) cách nhau 12 giờ, trong 3 ngày hoặc trong 7 đến 10 ngày.

Trẻ em: 8 mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol)/kg/ngày chia thành 2 liều nhỏ cách nhau 12 giờ.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu mạn tính hoặc tái phát (nữ trưởng thành) hoặc viêm tuyến tiền liệt: Điều trị: Liều người lớn 160 mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol) cách 12 giờ 1 lần trong 10 - 14 ngày đối với nhiễm khuẩn đường tiết niệu mạn tính hoặc tái phát hoặc trong 3 - 6 tháng đối với viêm tuyến tiền liệt. Dự phòng nhiễm khuẩn mạn hoặc tái phát đường tiết niệu: Người lớn liều 40 - 80 mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol)/ngày hoặc 3 lần/tuần trong 3 - 6 tháng. Trẻ em từ 2 tháng tuổi trở lên, liều thông thường 8 mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol)/kg/ngày chia làm 2 liều nhỏ cách nhau 12 giờ/1 lần.

Đối với nhiễm khuẩn nặng đường tiết niệu ở trẻ em 2 tháng tuổi trở lên và ở người lớn liều thông thường trimethoprim tiêm tĩnh mạch là 8 - 10 mg/kg/ngày (trong cotrimoxazol tiêm) chia làm 2 - 4 liều nhỏ đều nhau cho cách 6, 8 hoặc 12 giờ/1 lần, cho tới 14 ngày.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp:

Đợt cấp viêm phế quản mạn:

Người lớn: Liều thông thường 160 mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol)/1 lần, cho cách nhau 12 giờ, trong 14 ngày.

Viêm họng do liên cầu khuẩn: Không dùng thuốc này.

Nhiễm khuẩn đường tiêu hóa:

Ly trực khuẩn (S. flexneri hoặc S. sonnei):

Người lớn: Liều thông thường 160 mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol)/1 lần, cho cách nhau 12 giờ, trong 5 ngày.

Trẻ em: 8 mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol)/kg/ngày, chia làm 2 lần cách nhau 12 giờ, cho trong 5 ngày. Liều tiêm tĩnh mạch cho trẻ em từ 2 tháng tuổi trở lên và người lớn: 8 - 10 mg/kg/ngày (trong cotrimoxazol tiêm) chia làm 2 - 4 liều nhỏ bằng nhau cho cách nhau 6, 8 hoặc 12 giờ/1 lần, cho trong 5 ngày.

Bệnh brucella: Trẻ em liều uống trimethoprim (trong viên cotrimoxazol) là 10 mg/kg/ngày (tối đa 480 mg/ngày) chia làm 2 liều nhỏ, cho trong 4 - 6 tuần.

Bệnh tả: Người lớn liều 160 mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol) ngày uống 2 lần cách nhau 12 giờ, uống trong 3 ngày. Trẻ em liều trimethoprim 4 - 5 mg/kg (trong viên cotrimoxazol) ngày uống 2 lần cách nhau 12 giờ, uống trong 3 ngày. Phối hợp với truyền dịch và điện giải.

Bệnh dịch hạch: Dự phòng cho người tiếp xúc với người bị bệnh dịch hạch phổi. Người lớn liều trimethoprim 320 - 640 mg/ngày (trong viên cotrimoxazol) chia làm 2 liều nhỏ đều nhau uống cách nhau 12 giờ, uống trong 7 ngày. Trẻ em ít nhất từ 2 tháng tuổi trở lên: 8 mg trimethoprim (trong viên cotrimoxazol)/kg/ngày chia làm 2 liều nhỏ bằng nhau, uống cách nhau 12 giờ, uống trong 7 ngày.

Viêm phổi do *Pneumocystis carinii* (*Pneumocystis jiroveci*):

Điều trị: Trẻ em và người lớn: Liều uống hoặc tiêm thông thường của trimethoprim (trong cotrimoxazol uống hoặc tiêm) là 15 - 20

mg/kg/ngày chia làm 3 hoặc 4 liều nhỏ bằng nhau. Thời gian điều trị thông thường là 14 - 21 ngày.

Dự phòng tiên phát hoặc thứ phát: Ở người lớn và thiếu niên nhiễm HIV: Liều uống trimethoprim (trong viên cotrimoxazol) là 160 mg/1 lần/ngày. Một cách khác cũng được khuyến cáo: Liều uống trimethoprim 80 mg/1 lần/ngày. Dự phòng ở trẻ em, bao gồm cả trẻ nhiễm HIV: Phác đồ uống gián đoạn liều trimethoprim (trong viên cotrimoxazol) là 150 mg/ngày chia làm 2 liều nhỏ, uống trong 3 ngày liên mỗi tuần.

Bệnh toxoplasma: Dự phòng tiên phát ở người lớn và thiếu niên liều trimethoprim uống (trong viên cotrimoxazol) là 160 mg/1 lần/ngày hoặc 80 mg/1 lần/ngày. Dự phòng tiên phát ở trẻ em nhiễm HIV, liều trimethoprim (trong viên cotrimoxazol) là 150/m²/ngày chia làm 2 liều nhỏ.

Người bệnh suy thận: Khi chức năng thận bị giảm, liều lượng được giảm theo bảng sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều khuyên dùng
> 30	Liều thông thường
15 - 30	1/2 liều thường dùng
< 15	Không dùng

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời với các thuốc lợi tiểu, đặc biệt thiazid, làm tăng nguy cơ giảm tiểu cầu ở người già. Sulfonamid có thể ức chế gắn protein và bài tiết qua thận của methotrexat và vì vậy giảm đào thải, tăng tác dụng của methotrexat. Cotrimoxazol dùng đồng thời với pyrimethamin trên 25 mg/tuần làm tăng nguy cơ thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ.

Cotrimoxazol ức chế chuyển hóa phenytoin ở gan, có khả năng làm tăng quá mức tác dụng của phenytoin.

Cotrimoxazol có thể kéo dài thời gian prothrombin ở người bệnh đang dùng warfarin.

Cotrimoxazol dùng cùng với cyclosporin có thể gây độc cho thận ở người ghép thận nhưng có thể hồi phục.

Cotrimoxazol dùng cùng với digoxin làm tăng nồng độ digoxin trong huyết thanh, thường thấy ở người cao tuổi. Phải giám sát nồng độ digoxin trong huyết thanh khi phối hợp.

Phối hợp cotrimoxazol với indomethacin có thể làm tăng nồng độ sulfamethoxazol trong huyết tương.

Dùng đồng thời thuốc chống trầm cảm ba vòng với cotrimoxazol có thể làm giảm tính hiệu quả của thuốc chống trầm cảm.

Mê sảng nhiễm độc đã được báo cáo sau khi dùng cotrimoxazol cùng amantadin.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc để tiêm truyền bảo quản ở nhiệt độ phòng (15 - 30 °C). Không được làm lạnh và phải dùng trong vòng 6 giờ sau khi đã pha loãng để truyền. Thuốc viên và hỗn dịch bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Chán ăn, buồn nôn, nôn, đau đầu, bất tỉnh. Loạn tạo máu và vàng da là biểu hiện muộn của dùng quá liều. Ức chế tuy.

Xử trí: Gây nôn, rửa dạ dày.

Acid hóa nước tiểu để tăng đào thải trimethoprim. Nếu có dấu hiệu ức chế tuy, người bệnh cần dùng leucovorin (acid folinic) 5 - 15 mg/ngày cho đến khi hồi phục tạo máu.

Thảm phân máu chỉ loại bỏ được một lượng khiêm tốn thuốc. Thảm phân màng bụng không hiệu quả.

Thông tin qui chế

Cotrimoxazol 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.

CROMOLYN

Tên chung quốc tế: Cromoglicic acid.

Mã ATC: A07EB01, D11AH03, R01AC01, R03BC01, S01GX01.

Loại thuốc: Thuốc chống dị ứng.

Dạng thuốc và hàm lượng

Binh xịt khí dung định liều 0,8 mg/liều xịt, bình 112 liều, 200 liều.
Binh xịt khí dung qua mũi 5,2 mg/liều xịt, bình 100 liều, 200 liều.

Binh phun mù 20 mg/2 ml. Nang bột hít 20 mg.

Dung dịch uống 20 mg/ml.

Lọ 3,5 ml dung dịch 20 mg/ml, 40 mg/ml để tra mắt.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cromolyn có tác dụng bảo vệ duỗi bào (mastocyte) đã mẫn cảm không bị mất hạt do các phản ứng kết hợp kháng nguyên - kháng thể typ IgE gây ra và do đó ngăn không cho giải phóng các chất trung gian phản vệ như histamin, leucotrien. Thuốc có thể tác dụng do làm nghẽn kênh calci ở màng (duỗi bào) (ngăn calci từ ngoài đi vào trong duỗi bào). Cromolyn còn giảm đáp ứng quá mức của phế quản. Tuy vậy gần đây một số nghiên cứu cho thấy thuốc có tác dụng chống co thắt phế quản do khí lạnh, khi thở sâu, nhanh hoặc dị nguyên. Thuốc tác dụng tại chỗ.

Cromolyn không có tác dụng trực tiếp chống viêm hay kháng histamin, kháng adrenergic, kháng serotonin hoặc giống tác dụng của corticosteroid. Thuốc không có tác dụng gây giãn phế quản. Do đó, cromolyn không được dùng để điều trị hen cấp hoặc trạng thái hen. Cromolyn được dùng làm thuốc bổ trợ trong điều trị bệnh hen để giảm số lần cơn hen, giảm ho, giảm xuất tiết đờm, và/hoặc giảm nhu cầu phải dùng thuốc khác (thí dụ corticosteroid) đang dùng. Thuốc cũng được dùng để dự phòng co thắt phế quản do gắng sức hoặc do lạnh, ô nhiễm môi trường. Hiệu quả cromolyn thường có trong vòng 2 - 4 tuần điều trị. Chỉ tiếp tục điều trị cromolyn cho người bệnh có cải thiện về lâm sàng hoặc giảm nhu cầu thuốc đang dùng. Khó tiên đoán được người bị hen nào sẽ đáp ứng tốt với cromolyn. Thông thường, người trẻ tuổi bị hen ngoại lai (test da dương tính) đáp ứng tốt hơn với cromolyn so với người nhiều tuổi bị hen nội tại (test da âm tính).

Dược động học: Chỉ có khoảng 8% lượng thuốc hít vào được hấp thu ở phổi. Phần còn lại được nuốt rồi thải ra ngoài. Khi cromolyn dùng theo các đường khác thì hấp thu kém hơn nhiều (xịt mũi: dưới 7%; nhô mắt: 0,03%; uống: 1%). Cromolyn gắn thuận nghịch với protein (60 - 70%). Thuốc phân bố ở gan (84% sau 3 ngày), thận (2% sau 24 giờ); nồng độ thuốc ở dịch não tủy và ở nhau thai là không đáng kể. Thể tích phân bố là 0,13 lít/kg. Cromolyn không bị chuyển hóa và đào thải dưới dạng nguyên vẹn theo phân (80%), nước tiểu (30 - 50%). Dùng theo mọi đường vẫn có thể thấy có cromolyn trong phân. Nửa đời thải trừ là 80 - 90 phút.

Chỉ định

Thuốc bổ trợ trong điều trị hen dai dẳng nhẹ (nghĩa là khi triệu chứng hen ban ngày trên 2 lần/tuần nhưng dưới 1 lần/ngày và triệu chứng hen ban đêm 3 - 4 lần/tháng).

Phòng cơn co thắt phế quản do gắng sức hay do lạnh, dị nguyên, chất gây ô nhiễm môi trường...).

Viêm mũi dị ứng.

Viêm kết mạc dị ứng.

Bệnh tăng duỗi bào (mastocytosis).

Chống chỉ định

Quá mẫn với cromolyn hay với bất kỳ thành phần nào của chế phẩm; thở khò khè cấp.

Dùng dạng thuốc khí dung có định liều cho người bị bệnh mạch vành hoặc loạn nhịp tim (do thuốc khí dung có chất đầy clorofluorocarbon).

Thận trọng

Cromolyn không phải là thuốc làm giãn phế quản, nên không được dùng để điều trị hen cấp, nhất là trạng thái hen.

Phải khuyến cáo người bệnh không dùng đường uống để điều trị hen phế quản vì thuốc hấp thu rất ít qua đường tiêu hóa.

Cần khuyến cáo người bệnh dùng cromolyn đường hít qua miệng phải dùng thuốc cách nhau đều đặn và thuốc không làm bệnh đỡ ngay, mà phải dùng liên tục đều đặn trong vòng 2 - 4 tuần mới có tác dụng.

Cần thận trọng khi giảm liều hoặc ngừng cromolyn ở người hen vì cơn hen có thể trở lại.

Khi điều trị cromolyn, có thể thận trọng giảm dần liều corticosteroid, nhưng nếu hen lại nặng lên, hoặc khi có stress, phẫu thuật, chấn thương hoặc một bệnh nặng khác, phải dùng trở lại corticosteroid đầy đủ.

Có thể phải giảm liều hoặc ngừng cromolyn nếu người bệnh bị suy thận hoặc gan vì cromolyn bài tiết qua mật và nước tiểu.

Phải ngừng cromolyn khi có viêm phổi tăng bạch cầu ura eosin trong khi điều trị hít qua miệng.

Phải ngừng thuốc xịt mũi khi bị viêm xoang. Thuốc nhô mắt có thể gây rát bỏng ở mặt. Không dùng kính sát trùng hoặc thuốc nhô mắt khác khi đang dùng dung dịch nhô mắt cromolyn natri, nếu chưa có ý kiến của thầy thuốc.

Thời kỳ mang thai

Thuốc không có ảnh hưởng xấu lên thai nhưng chỉ nên dùng thuốc cho người mang thai nếu thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Không có dữ liệu đáng tin cậy.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Nhức đầu, buồn ngủ.

Tiêu hóa: Kích ứng miệng, buồn nôn, đau dạ dày, viêm dạ dày ruột (ở người bị hen, các triệu chứng thường là nhẹ và sẽ hết khi ngừng thuốc).

Mắt: Đau nhói hay đau rát ở mắt thoáng qua (dùng trong nhãn khoa), co đồng tử.

Hô hấp: Kích ứng họng, co thắt phế quản nhẹ.

Da: Viêm da.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Hô hấp: Co thắt phế quản nặng, thâm nhiễm phổi kèm theo tăng bạch cầu ái toan.

Tiêu hóa: Viêm tuyến mang tai.

Tiết niệu: Khó tiểu tiện.

Phản ứng quá mẫn (trong điều trị hen) có thể xảy ra vài phút sau khi hít thuốc: Ngứa, nổi mày đay, thở khò khè, hạ huyết áp, phù nề miệng - họng, phù mạch mặt, yếu cơ, suy hô hấp, tăng bạch cầu ái toan, xuất hiện kháng thể kháng nhân trong huyết thanh. Thời dùng thuốc và có hay không dùng corticoid sẽ làm mất các triệu chứng trên.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng thuốc. Không được dùng lại cromolyn cho người đã bị tác dụng phụ nghiêm trọng của thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Hen:

Tác dụng của thuốc xuất hiện sau 2 đến 6 tuần. Cần bôi sung cromolyn vào trị liệu đã có khi người bệnh đã ổn định về mặt lâm sàng (đã qua cơn cấp tính, đường dẫn khí thông, người bệnh thở dễ dàng). Trị liệu khác vẫn cần phải được tiếp tục cho đến khi có tiến bộ lâm sàng do tác dụng của cromolyn và nhờ đó có thể giảm dần liều các thuốc khác.

Thuốc xịt có định liều: Liều ban đầu nên dùng để điều trị hen ở trẻ từ 5 tuổi trở lên là 2 lần xịt (800 microgram/mỗi lần xịt) bằng bình xịt, ngày 4 lần cách đều nhau. Khi người bệnh đã ổn định nhờ cromolyn và không cần phải dùng corticosteroid nữa thì có thể giảm dần số lần dùng cromolyn từ 4 xuống 3 rồi 2 lần một ngày. Nếu tình trạng lâm sàng xấu đi thì có thể cần phải tăng liều cromolyn và/hoặc các thuốc khác.

Dung dịch phun sương: Để điều trị hen, liều được khuyên dùng cho trẻ trên 2 tuổi là 20 mg (lượng thuốc có trong một ống thuốc nước 2 ml) ngày 4 lần cách đều nhau bằng máy phun sương. Khi người bệnh đã ổn định nhờ cromolyn và không cần thiết phải dùng corticosteroid nữa thì có thể giảm dần số lần dùng cromolyn từ 4 xuống 3 rồi 2 lần một ngày. Nếu tình trạng lâm sàng xấu đi có thể cần phải tăng liều cromolyn và/hoặc các thuốc khác.

Dự phòng con co thắt phế quản do gắng sức, lạnh hay do ô nhiễm môi trường:

Thuốc xịt có định liều: 2 lần xịt thuốc ngay trước khi tiếp xúc các yếu tố gây con; không nên dùng thuốc sớm quá 60 phút.

Dung dịch phun sương: Thường dùng 20 mg qua máy phun sương, hít thuốc ngay trước khi tiếp xúc các yếu tố gây xuất hiện con; không nên dùng thuốc sớm quá 60 phút.

Viêm mũi dị ứng:

Liều thông thường ban đầu dùng cho người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên là xịt vào mỗi bên mũi 1 liều 5,2 mg, ngày 3 hoặc 4 lần cách đều nhau; có thể kéo dài đến 12 tuần. Tác dụng của thuốc xuất hiện sau 2 đến 4 tuần. Duy trì: 5,2 mg vào mỗi bên mũi cách 8 - 12 giờ/lần. Khi cần, có thể tăng tối 6 lần/ngày.

Viêm kết mạc dị ứng:

Liều thông thường ban đầu dùng cho người lớn và trẻ em từ 4 tuổi trở lên là từ 1 đến 2 giọt dung dịch cromolyn 4% dùng cho nhãn khoa (1 giọt chứa khoảng 1,6 mg cromolyn natri) vào mỗi mắt, ngày 4 - 6 lần cách đều nhau. Tác dụng của thuốc xuất hiện sau từ vài ngày đến 6 tuần. Không được dùng quá số lần quy định (4 - 6 lần/ngày).

Bệnh tăng đường bào (mastocytosis):

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: Liều thường dùng ban đầu là 200 mg natri cromolyn, uống 4 lần mỗi ngày, ít nhất 30 phút trước bữa ăn và lúc đi ngủ.

Trẻ em từ 2 đến 12 tuổi: Liều thường dùng ban đầu là 100 mg, uống 4 lần mỗi ngày, ít nhất 30 phút trước các bữa ăn và lúc đi ngủ.

Trẻ sơ sinh đủ tháng và trẻ dưới 2 tuổi: Liều thường dùng ban đầu là 20 mg/kg mỗi ngày, chia làm 4 lần. Tuy nhiên, ở nhóm bệnh nhân này, thuốc chỉ được thăm dò dùng đối với trẻ có bệnh nặng, mà lợi ích rõ ràng vượt trội so với nguy hại.

Nếu sau 2 - 3 tuần dùng thuốc với liều khởi đầu mà đáp ứng không đạt thì có thể tăng liều tùy theo đáp ứng lâm sàng nhưng không được vượt quá 20 mg/kg mỗi ngày cho trẻ dưới 6 tháng tuổi, 30 mg/kg mỗi ngày cho trẻ từ 6 tháng đến 2 năm tuổi, hoặc 40 mg/kg cho người lớn và trẻ từ 2 năm tuổi trở lên.

Khi mà đáp ứng điều trị đã đạt được, thì cần thăm dò giảm dần cho tới liều tối thiểu có hiệu quả, duy trì dài hạn để phòng tái phát.

Tương tác thuốc

Cromolyn dùng trong nhãn khoa có thể được dùng đồng thời với atropin sulfat nhỏ mắt, với thuốc nhỏ mắt prednisolon acetate 1% cộng phenylephrin 0,12%.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc nơi khô, mát, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng mặt trời.

Không được chọc thủng hoặc đốt các bình đựng thuốc, ngay cả khi đã dùng hết thuốc.

Quá liều và xử trí

Không cần biện pháp đặc biệt nào. Chỉ cần theo dõi lâm sàng.

Tên thương mại

Cromal.

CROTAMITON

Tên chung quốc tế: Crotamiton

Loại thuốc: Thuốc diệt ghẻ và trị ngứa, dùng ngoài.

Dạng thuốc và hàm lượng

Kem: 10%, tuýp 30 g, 40 g, 60 100 g.

Hỗn dịch dùng ngoài 10%, lọ 100 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Crotamiton là một thuốc diệt ghẻ (*Sarcoptes scabiei*) ở người và điều trị triệu chứng ngứa trên da. Cơ chế tác dụng diệt ghẻ và chống ngứa chưa được biết rõ.

Crotamiton diệt được con ghẻ ở người, nhưng hiện nay có nhiều loại thuốc hiệu quả hơn được ưa dùng như permethrin, lindan hoặc diethylphthalat. Ở trẻ nhỏ dưới 2 tuổi, phụ nữ mang thai hoặc cho con bú, người bị viêm da diện rộng, permethrin 5%, crotamiton 10% và một số thuốc diệt ghé khác được ưa dùng hơn lindan 1% vì tiêm năng gây độc của lindan. Với những đối tượng nói trên, trước đây crotamiton được coi là thuốc diệt ghé lựa chọn ưu tiên và hiện nay permethrin 5% là thuốc được ưa dùng hơn vì ít hấp thu qua da và tương đối an toàn khi bôi. Các thuốc diệt ghé, bao gồm cả crotamiton, không hiệu quả trong dự phòng bệnh ghé. Sự đề kháng crotamiton của *Sarcoptes scabiei* chưa được nghiên cứu đầy đủ.

Crotamiton cũng đã được dùng để diệt chấy rận, nhưng hiệu quả và độ an toàn của thuốc chưa xác định rõ. Crotamiton gây độc với *Pediculus humanus capitis* (chấy) và *Pediculushumanus corporis* (rận). Để diệt chấy rận trên đầu, dùng crotamiton 10% bôi lên da đầu và để trong 24 giờ, sau đó rửa thật sạch.

Crotamiton điều trị triệu chứng ngứa do dị ứng, do côn trùng đốt, nhưng hiệu quả của thuốc dựa nhiều vào các nghiên cứu chưa được kiểm chứng.

Dược động học

Không có các thông tin về hấp thu toàn thân của crotamiton khi dùng ngoài da.

Chỉ định

Điều trị ghé (*Sarcoptes scabiei*). Hiện nay ít dùng với tác dụng này do có thuốc khác thay thế tốt hơn.

Điều trị triệu chứng ngứa.

Chống chỉ định

Có tiền sử mẫn cảm hoặc dị ứng với thuốc.

Bị kích ứng do bôi thuốc.

Viêm da chảy nước cấp tính.

Thận trọng

Không được bôi thuốc lên những vùng gần mắt, miệng, âm đạo, lỗ niệu đạo và các niêm mạc khác hoặc lên vùng bị trót da. Nếu bị dính thuốc vào mắt, xung quanh mắt, miệng, xung quanh miệng phải rửa thật sạch với nhiều nước.

Không bôi thuốc lên vùng da đang bị viêm, bè mặt da bị trầy

xước chảy máu, rỉ nước cho tới khi tình trạng viêm đã đỡ hẳn. Nếu người bệnh bị kích ứng hay có biểu hiện của quá mẫn do bôi thuốc, cần ngừng thuốc ngay và có biện pháp điều trị thích hợp. Hiệu quả và độ an toàn của thuốc khi dùng cho trẻ em chưa được xác định.

Thời kỳ mang thai

Chưa có các nghiên cứu trên người và động vật mang thai. Chưa rõ thuốc có thể gây hại cho thai nhi khi dùng cho phụ nữ mang thai không, vì vậy chỉ dùng crotamiton cho phụ nữ mang thai khi thực sự cần thiết, đặc biệt trong ba tháng đầu.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có tài liệu nào công bố những tác hại của thuốc khi dùng cho phụ nữ cho con bú. Thận trọng khi dùng cho phụ nữ đang cho con bú. Không bôi thuốc vào núm vú và vùng da xung quanh.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi bôi ngoài với liều phù hợp, thuốc có độc tính rất thấp.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Các biểu hiện kích ứng nhẹ tại chỗ như mẩn ngứa, viêm kết mạc. Dùng kéo dài có thể gây dị ứng da nhạy cảm.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng thuốc nếu người bệnh bị kích ứng da nặng hoặc có biểu hiện của quá mẫn do bôi thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Thuốc chỉ được dùng ngoài. Không bôi thuốc lên mặt, mắt hoặc miệng. Hỗn dịch crotamiton cần được lắc kỹ trước khi dùng.

Điều trị ghe:

Bệnh nhân cần được tắm sạch bằng xà phòng, rửa sạch hết các vảy da, sau đó lau khô người. Bôi một lớp mỏng kem hoặc hỗn dịch dùng ngoài crotamiton 10% lên toàn bộ bề mặt da của cơ thể từ cổ tới chân, bao gồm cả gan bàn chân của trẻ chưa biết đi, chú ý đặc biệt đến các nếp gấp da (nách, ben, kẽ ngón chân, ngón tay...) và xoa nhẹ nhàng. Không được bôi thuốc vào mặt, mắt, miệng, niêm mạc và lỗ niệu đạo. Người lớn mỗi lần bôi khoảng 30 g kem là đủ. Trẻ em cần dùng ít hơn.

Bôi thuốc lần thứ 2 sau 24 giờ. 48 giờ sau lần bôi thuốc cuối cùng, người bệnh tắm để loại bỏ hết thuốc. Nên bôi thuốc vào buổi tối. Có thể nhắc lại điều trị sau 7 - 10 ngày nếu xuất hiện thấy rõ có con ghê sống.

Cần chú ý là sau khi điều trị bằng crotamiton, người bệnh có thể còn bị ngứa kéo dài thêm một đến vài tuần do mẩn cảm với con ghê. Triệu chứng này không có nghĩa là điều trị thất bại và không nên dùng lại thuốc. Có thể dùng kháng histamin uống và bôi corticosteroid tại chỗ để đỡ ngứa.

Quần áo và chăn màn, giường của người bệnh cần được vệ sinh sạch sẽ để tránh tái nhiễm bệnh. Không nhất thiết phải tẩy trùng khu vực sinh sống của người bệnh.

Điều trị ngứa:

Bôi thuốc vào vùng da bị tổn thương và xoa nhẹ nhàng cho tới khi thuốc ngấm hết. Có thể lặp lại nếu cần. Với trẻ em dưới 3 tuổi, bôi thuốc 1 lần/ngày.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc được bảo quản ở nhiệt độ phòng từ 15 - 30 °C, tránh ẩm, tránh ánh sáng. Không để đông lạnh. Hỗn dịch dùng ngoài cần lắc kỹ trước khi dùng.

Quá liều và xử trí

Chưa có thông tin về quá liều crotamiton khi dùng bôi ngoài da, tuy nhiên đã có báo cáo 1 trường hợp bị xanh tím sau khi bôi quá nhiều kem crotamiton.

Nếu uống crotamiton có thể gây đau rát như bong, kích ứng ở

miệng, thực quản, niêm mạc dạ dày cùng các triệu chứng như nôn, buồn nôn, đau bụng. Đã có 1 trường hợp người bệnh 23 tuổi bị co giật sau khi uống crotamiton, phải điều trị bằng diazepam. *Xử trí:* Loại bỏ phần thuốc còn chưa được hấp thu ở ổng tiêu hóa như rửa dạ dày, uống than hoạt... Điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Azaton; Crotamiton Stada; Eurax; Moz-Bite.

CYANOCOBALAMIN VÀ HYDROXOCOBALAMIN

Tên chung quốc tế: Cyanocobalamin and hydroxocobalamin.

Mã ATC: Cyanocobalamin: B03BA01.

Hydroxocobalamin: B03BA03, V03AB33.

Loại thuốc: Thuốc chống thiếu máu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén hàm lượng từ 10 microgam đến 1500 microgam.

Viên nén phổi hợp vitamin B₁₂ và các vitamin khác.

Ông tiêm 30 microgam/1 ml, 100 microgam/1 ml, 500 microgam/1 ml, 1 mg/1 ml.

Ông tiêm phổi hợp vitamin B₁₂ và các vitamin khác.

Gel cyanocobalamin dùng đường mũi 0,5 mg/0,1 ml.

Lọ bột đóng khô pha thuốc tiêm hydroxocobalamin 2,5 g (để điều trị ngộ độc cyanid).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vitamin B₁₂ là tên gọi chung cho một nhóm các hợp chất có chứa cobalt (các cobalamin), trong đó cyanocobalamin và hydroxocobalamin là hai thuốc chính được dùng trong lâm sàng. Trong cơ thể người, các cobalamin này tạo thành các coenzym hoạt động là methylcobalamin (mecobalamin) và 5-deoxyadenosylcobalamin (cobamamid) rất cần thiết cho các tế bào sao chép và tăng trưởng, tạo máu, tổng hợp nucleoprotein và myelin. Methylcobalamin rất cần để tạo methionin và dẫn chất là S-adenosylmethionin từ homocysteine.

Methylcobalamin cũng liên quan chặt chẽ với acid folic trong một số con đường chuyển hóa quan trọng. Khi nồng độ vitamin B₁₂ không đủ sẽ gây ra suy giảm chức năng của một số dạng acid folic cần thiết khác ở trong tế bào. Bất thường về huyết học ở những người bệnh thiếu vitamin B₁₂ là do quá trình này. 5-deoxyadenosylcobalamin rất cần cho sự đồng phân hóa, chuyển L-methylmalonyl CoA thành succinyl CoA. Vitamin B₁₂ rất cần thiết cho tất cả các mô có tốc độ sinh trưởng mạnh như các mô tạo máu, ruột non, tử cung. Thiếu vitamin B₁₂ có thể gây tổn thương không hồi phục ở hệ thống thần kinh, myelin bị phá hủy, đã thấy các tế bào thần kinh ở cột sống và vỏ não bị chết, gây ra một số triệu chứng thần kinh như dị cảm ở bàn tay, chân, mất phản xạ gân xương, lú lẫn, mất trí nhớ, ảo giác, rối loạn tâm thần. Các tổn thương thần kinh này có thể xảy ra mà không có thay đổi trong hệ thống tạo máu. Vì vậy thiếu hụt vitamin B₁₂ cũng cần phải đặt ra đối với người cao tuổi bị sa sút trí tuệ hoặc có biểu hiện tâm thần ngay cả khi không có thiếu máu. Cơ chế gây tổn thương thần kinh do thiếu vitamin B₁₂ còn chưa được biết rõ, có thể do thiếu hụt methionin synthetase và do methionin không chuyển được sang S-adenosylmethionin.

Các chỉ định của cyanocobalamin và hydroxocobalamin tương tự như nhau, nhưng trong điều trị hydroxocobalamin đã hoàn toàn thay thế cyanocobalamin vì được giữ trong cơ thể lâu hơn và dễ

điều trị duy trì có thể cho cách nhau tới 3 tháng. Trong điều trị thiếu vitamin B₁₂ bằng cyanocobalamin, tổn thương dây thần kinh thị giác có thể nặng lên. Hydroxocobalamin còn có ái lực mạnh đối với ion cyanid nên đã được dùng làm thuốc giải độc khi nhiễm độc cyanid. Tuy vậy, một số người bệnh điều trị bằng hydroxocobalamin đã thấy xuất hiện kháng thể kháng phức hợp hydroxocobalamin-transcobalamin II.

Dạng gel dùng trong mũi khi các triệu chứng về huyết học đã giảm sau khi tiêm vitamin B₁₂.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, vitamin nhóm B được hấp thu ngay ở đường tiêu hóa.

Vitamin B₁₂ được hấp thu ở nửu cuối hòi tràng. Khi tới dạ dày, dưới tác dụng của dịch vị, vitamin B₁₂ được giải phóng từ protein thức ăn, sau đó được gắn với yếu tố nội tại (một glycoprotein do tế bào thành dạ dày tiết ra) tạo thành phức hợp vitamin B₁₂ - yếu tố nội tại. Khi phức hợp này xuống tới phần cuối hòi tràng sẽ gắn vào các thụ thể trên niêm mạc hòi tràng, sau đó được hấp thu tích cực vào tuần hoàn. Để gắn vào thụ thể, cần phải có calci và pH > 5,4. Hấp thu giảm ở những người thiếu yếu tố nội tại, hội chứng kém hấp thu, bị bệnh hoặc bất thường ở ruột hoặc sau cắt dạ dày. Một lượng nhỏ vitamin B₁₂ cũng được hấp thu thụ động qua khuếch tán. Vào máu, vitamin B₁₂ gắn vào transcobalamin II là một globulin trong huyết tương để được vận chuyển tới các mô. Hydroxocobalamin gắn với transcobalamin nhiều hơn và được giữ lại trong cơ thể lâu hơn cyanocobalamin.

Gan là nơi chứa tới 90% lượng dự trữ của vitamin B₁₂, một số dự trữ ở thận.

Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống 8 - 12 giờ và sau tiêm bắp 1 giờ. Sau liều dùng qua đường mũi, nồng độ đỉnh trong huyết tương của cyanocobalamin đạt được trong 1 - 2 giờ. Sinh khả dụng của chế phẩm dùng đường mũi đạt khoảng 7 - 11% so với tiêm bắp.

Chuyển hóa ở gan. Nửa đời thải trừ khoảng 6 ngày. Vitamin B₁₂ được thải trừ qua mật và có chu kỳ gan - ruột. Vitamin B₁₂ vượt quá nhu cầu hàng ngày được thải qua nước tiểu phần lớn dưới dạng không chuyển hóa.

Vitamin B₁₂ qua được nhau thai và phân phối vào sữa mẹ.

Chỉ định

Điều trị và dự phòng thiếu vitamin B₁₂.

Phòng thiếu máu nguyên hồng cầu không lò kèm thiếu vitamin B₁₂ sau cắt dạ dày, do hội chứng kém hấp thu.

Thiếu máu ác tính và các thiếu máu hồng cầu to khác.

Dùng trong nghiệm pháp Schilling để kiểm tra sự hấp thu và tình trạng thiếu vitamin B₁₂.

Hydroxocobalamin có thể dùng điều trị giảm thị lực do hút thuốc lá và bệnh teo thần kinh thị giác Leber's. Điều trị sai sót bẩm sinh của chuyển hóa vitamin B₁₂.

Điều trị ngộ độc cyanid.

Chống chỉ định

Có tiền sử dị ứng với các cobalamin.

U ác tính, do vitamin B₁₂ làm tăng trưởng các mô có tốc độ sinh trưởng cao, nên có nguy cơ làm u tiền triển.

Không dùng cyanocobalamin điều trị bệnh Leber's hoặc giảm thị lực do hút thuốc lá.

Thận trọng

Không chỉ định khi chưa có chẩn đoán xác định. Thường xuyên theo dõi máu của người bệnh.

Đa số thiếu máu nguyên hồng cầu không lò là do thiếu vitamin B₁₂ hoặc acid folic. Nhất thiết phải xác định được nguyên nhân trước khi điều trị, không được dùng acid folic để điều trị thiếu máu nguyên hồng cầu không lò chưa xác định được nguyên nhân, trừ

khi phối hợp với vitamin B₁₂, nếu không sẽ thúc đẩy tổn thương thần kinh do thiếu vitamin B₁₂.

Thời kỳ mang thai

Chưa có các nghiên cứu đầy đủ trên người. Chưa có vấn đề gì xảy ra khi dùng vitamin B₁₂ với liều khuyến cáo hàng ngày. Khi dùng với liều điều trị, cần cân nhắc giữa lợi ích cho mẹ và nguy hại tiềm năng cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Vitamin B₁₂ có phân bố vào sữa mẹ. Chưa có vấn đề gì xảy ra khi dùng thuốc với liều khuyến cáo hàng ngày. Khi phải dùng vitamin B₁₂ cho người mẹ trong trường hợp bệnh lý, cho con bú không phải là một chống chỉ định.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các phản ứng dị ứng tuy hiếm gặp, nhưng đôi khi rất nặng có thể gây chết người sau khi tiêm các chế phẩm có cobalamin. Đã có kháng thể kháng phức hợp hydroxocobalamin-transcobalamin II trong quá trình điều trị bằng hydroxocobalamin.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, sốt, đau đầu, hoa mắt, co thắt phế quản, phù mạch miệng - hàu.

Ngoài da: Phản ứng dạng trứng cá, mày đay, ban đỏ, ngứa.

Dau, xơ cứng tại chỗ tiêm, tụ máu ở chi sau khi tiêm.

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Loạn nhịp tim thứ phát do hạ kali huyết khi bắt đầu điều trị.

Cyanocobalamin dùng đường mũi có thể gây viêm mũi, buồn nôn, đau đầu.

Hydroxocobalamin dùng liều cao để điều trị ngộ độc cyanid: Nước tiểu màu đỏ, ban đỏ, ban dạng trứng cá, tăng huyết áp, buồn nôn, nhức đầu, giảm bạch cầu lympho, phản ứng tại vị trí truyền.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tác dụng không mong muốn thường nhẹ, tự hết, trừ phản ứng phản vệ. Phải điều trị cấp cứu phản ứng phản vệ bằng tiêm adrenalin, hô hấp nhân tạo, thở oxy.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Cyanocobalamin và hydroxocobalamin thường dùng đường tiêm bắp. Cyanocobalamin cũng dùng đường uống và đường mũi. Uống cyanocobalamin có thể dùng để điều trị hoặc phòng ngừa thiếu hụt vitamin B₁₂ do chế độ ăn. Cobalamin cũng có thể dùng đường dưới lưỡi, hiệu quả tương tự như dùng đường uống. Cách dùng hiện nay có 2 khuynh hướng: Dùng liều cao (Anh) và dùng liều thấp (Mỹ).

Liều lượng:

Dùng liều cao:

Thiếu máu ác tính và các thiếu máu hồng cầu to khác kèm tổn thương thần kinh:

Liều người lớn và trẻ em:

Hydroxocobalamin (hoặc cyanocobalamin) tiêm bắp 250 - 1 000 microgam, cách một ngày tiêm một lần trong 1 - 2 tuần, sau đó mỗi tuần tiêm bắp 250 microgam đến khi số lượng tế bào máu trở lại bình thường. Điều trị duy trì: 1 000 microgam hydroxocobalamin tiêm bắp cách 2 - 3 tháng một lần (tiêm hàng tháng nếu dùng cyanocobalamin).

Thiếu máu ác tính và các thiếu máu hồng cầu to khác kèm tổn thương thần kinh: Hydroxocobalamin lúc đầu tiêm bắp 1 000 microgam, cách một ngày tiêm một lần cho đến khi bệnh không cải thiện thêm nữa, sau đó cách 2 tháng cho tiêm bắp một lần 1 000 microgam.

Dự phòng thiếu máu do thiếu vitamin B₁₂: Tiêm bắp hydroxocobalamin 1 000 microgam, cách 2 - 3 tháng tiêm một lần, hoặc cyanocobalamin 250 - 1 000 microgam, mỗi tháng tiêm một lần.

Thiếu vitamin B₁₂ do chế độ ăn (ăn chay...): Cyanocobalamin

uống 50 - 150 microgam/ngày giữa bữa ăn.

Dùng liều thấp:

Điều trị thiếu hụt vitamin B₁₂:

Tiêm bắp cyanocobalamin 100 microgam/ngày trong 7 ngày, sau đó cách một ngày tiêm một lần trong 7 ngày tiếp theo, sau đó cách 3 - 4 ngày tiêm một lần trong 2 - 3 tuần; hoặc hydroxocobalamin 30 - 50 microgam tiêm bắp hàng ngày trong 5 - 10 ngày.

Liều duy trì (cả cyanocobalamin và hydroxocobalamin): Tiêm bắp 100 - 200 microgam mỗi tháng một lần, dựa vào kết quả theo dõi về huyết học. Hoặc cyanocobalamin dùng đường mũi mỗi lần 500 microgam, mỗi tuần một lần. Liều uống tối 1 000 microgam cyanocobalamin đã được dùng. Ở người bệnh có hấp thu bình thường qua đường tiêu hóa, liều 1 - 25 microgam/ngày được coi là đủ để bổ sung cho chế độ ăn.

Các triệu chứng về huyết học thường cải thiện nhanh, các triệu chứng thần kinh thường cải thiện chậm hơn, một số trường hợp không giảm hoàn toàn.

Cobamavid và mecobalamin cũng được dùng trong thiếu hụt vitamin B₁₂.

Trẻ em:

Điều trị thiếu hụt vitamin B₁₂: Hydroxocobalamin tiêm bắp 30 - 50 microgam mỗi ngày trong 2 tuần hoặc lâu hơn (tổng liều 1 - 5 mg). Liều duy trì: Tiêm bắp 100 microgam mỗi tháng một lần khi cần thiết (tiêm suốt đời).

Lưu ý: Cyanocobalamin tiêm có chứa chất bảo quản benzyl alcohol không dùng cho trẻ sơ sinh và trẻ đẻ non vì có thể gây độc dẫn đến tử vong.

Điều trị giảm thị lực do hút thuốc lá và bệnh teo thần kinh thị giác Leber's: Hydroxocobalamin liều khởi đầu là tiêm bắp 1 000 microgam mỗi ngày trong 2 tuần, sau đó mỗi lần 1 000 microgam, 2 lần trong một tuần cho đến khi các triệu chứng không cải thiện thêm, sau đó 1 000 microgam mỗi 1 - 3 tháng.

Rối loạn chuyển hóa acid amino (một số người bệnh có homocystein niệu hoặc acid methylmalonic niệu): Tiêm bắp liều khởi đầu 1 mg mỗi ngày, trong 5 - 7 ngày ở trẻ từ 1 tháng tuổi.

Giảm liều theo đáp ứng, tối 1 mg một lần hoặc hai lần hàng tuần. Một số trẻ đáp ứng với liều duy trì 5 - 10 mg một lần hoặc hai lần mỗi tuần bằng đường uống.

Điều trị ngộ độc cyanid: Dùng cùng với sự hỗ trợ tuần hoàn và hô hấp. Liều bắt đầu dùng cho người lớn là 5 g truyền tĩnh mạch trong 15 phút (khoảng 15 ml/phút). Tùy vào mức độ ngộ độc và đáp ứng lâm sàng, có thể truyền liều thứ hai 5 g, tổng liều là 10 g. Tốc độ truyền liều thứ hai từ 15 phút tới 2 giờ, tùy theo chỉ định lâm sàng. Chuẩn bị dung dịch truyền: Mỗi lọ 2,5 g hydroxocobalamin được pha trong 100 ml dung dịch natri clorid 0,9%. Nếu không sẵn dung dịch natri clorid 0,9%, có thể dùng dung dịch dextrose 5% hoặc dung dịch ringer lactat. Sau khi pha loãng, phải úp ngược lọ nhiều lần, nhưng không lắc trong ít nhất 30 giây trước khi truyền. Dung dịch đã pha ổn định trong 6 giờ ở nhiệt độ không quá 40 °C, không làm đông lạnh.

Dùng để chẩn đoán thiếu vitamin B₁₂: Test Schilling. Phải dùng vitamin B₁₂ gắn phóng xạ ⁵⁷Co hoặc ⁵⁸Co uống cùng với tiêm bắp vitamin B₁₂. Lấy nước tiểu 24 giờ để tìm lượng vitamin B₁₂ được đào thải.

Tương tác thuốc

Hấp thu vitamin B₁₂ từ đường tiêu hóa có thể bị giảm khi dùng cùng neomycin, acid aminosalicylic, các thuốc kháng thụ thể histamin H₂ và colchicin.

Nồng độ trong huyết thanh có thể bị giảm khi dùng đồng thời với thuốc tránh thai đường uống. Cloramphenicol dùng ngoài đường tiêu hóa có thể làm giảm tác dụng của vitamin B₁₂ trong bệnh thiếu máu.

Tác dụng điều trị của vitamin B₁₂ có thể bị giảm khi dùng đồng thời

với omeprazol. Omeprazol làm giảm acid dịch vị, nên làm giảm hấp thu vitamin B₁₂. Nếu dùng phối hợp, nên tiêm vitamin B₁₂.

Độ ổn định và bảo quản

Cyanocobalamin dạng viên: Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng. Cyanocobalamin dạng gel và cyanocobalamin, hydroxocobalamin dạng tiêm: Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh ánh sáng, tránh đông lạnh.

Tương ky

Có thể trộn vitamin B₁₂ trong dung dịch với vitamin B₁, vitamin B₆ hoặc với sắt fumarat, acid ascorbic, acid folic, đồng sulfat, hoặc với fructose sắt và acid folic trong một số dạng thuốc tiêm. Cyanocobalamin tương ky với dung dịch natri warfarin tiêm.

Quá liều và xử trí

Chưa có thông tin.

Hydroxocobalamin dùng liều cao để điều trị ngộ độc cyanid: Nếu quá liều xảy ra, điều trị trực tiếp các triệu chứng, có thể thải phân máu trong trường hợp độc tính liên quan rõ rệt đến hydroxocobalamin.

Thông tin qui chế

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

CYCLOPENTOLAT HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Cyclopentolate hydrochloride.

Mã ATC: S01FA04.

Loại thuốc: Thuốc kháng muscarin, nhở mắt.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch nhở mắt cyclopentolat hydroclorid 0,5%, 1% và 2%. Có thể phối hợp cyclopentolat hydroclorid 0,2% với phenylephrin hydroclorid 1%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cyclopentolat hydroclorid là một amin bậc 3 có tác dụng kháng muscarinic tương tự atropin, gây liệt cơ thể mi và giãn đồng tử, dùng cho các thăm khám, chẩn đoán bệnh ở mắt và điều trị viêm mống mắt, viêm thể mi. Sau khi nhở mắt, cyclopentolat hydroclorid phong bế tác dụng của acetylcholin trên mắt gây giảm các xung lực phó giao cảm đến cơ vòng mống mắt và cơ thể mi, gây giãn đồng tử và liệt điều tiết.

Dược động học

Cyclopentolat có tác dụng nhanh hơn và thời gian tác dụng ngắn hơn atropin, hoặc homatropin. Tác dụng giãn đồng tử tối đa đạt được sau khi nhở mắt 30 - 60 phút, kéo dài tới 24 giờ. Tuy nhiên trên một số bệnh nhân, có thể kéo dài tới vài ngày. Tác dụng gây liệt điều tiết tối đa đạt được từ 25 đến 75 phút và kéo dài 6 đến 24 giờ.

Chỉ định

Gây giãn đồng tử, dùng cho các thăm khám ở mắt và đáy mắt.

Gây liệt điều tiết, dùng để đánh giá khúc xạ mắt.

Viêm mống mắt, viêm thể mi.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với các thành phần của thuốc.

Glôcôm góc đóng.

Thận trọng

Không nên dùng cho trẻ dưới 3 tháng tuổi vì nguy cơ giảm thị lực.

Thận trọng khi dùng cho trẻ nhỏ vì tăng nguy cơ tác dụng phụ toàn thân như rối loạn hành vi hoặc tâm thần, đặc biệt khi dùng dung dịch 2%. Để tránh hấp thu thuốc vào vòng tuần hoàn chung, cần dùng ngón tay án vào góc trong mắt trong và sau khi nhỏ thuốc 2 - 3 phút, nhằm ngăn thuốc chảy xuống miệng. Rửa sạch tay của người nhỏ thuốc và tay trẻ sau khi dùng thuốc. Trẻ nhỏ cần được giám sát chặt chẽ trong ít nhất 30 phút sau khi nhỏ thuốc.

Sau khi nhỏ thuốc, bệnh nhân không nên lái xe hoặc vận hành máy. Nên bảo vệ mắt khỏi ánh nắng mặt trời và tránh tiếp xúc với môi trường ô nhiễm.

Những bệnh nhân dùng dung dịch cyclopentolat hydrochlorid phối hợp với phenylephrin hydrochlorid, cần lưu ý đến những tác dụng không mong muốn, chống chỉ định và thận trọng của cả phenylephrin hydrochlorid.

Thời kỳ mang thai

Không biết cyclopentolat hydrochlorid có gây hại với thai nhi hay không, tuy nhiên có thể dùng được cho phụ nữ có thai trong trường hợp thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Không biết cyclopentolat hydrochlorid có qua được sữa mẹ hay không. Vì phần lớn các thuốc đều qua được sữa mẹ nên cần dùng thận trọng cyclopentolat hydrochlorid cho phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tai mắt: Cảm giác nhức mắt hoặc tăng nhãn áp thoáng qua, dùng kéo dài có thể gây kích ứng tại chỗ, sung huyết, phù và viêm giác mạc.

Toàn thân: Nhỏ mắt dung dịch cyclopentolat hydrochlorid có thể gây tác dụng kháng muscarinic toàn thân giống atropin, đặc biệt khi dùng thường xuyên, kéo dài và dùng cho trẻ nhỏ. Tác dụng không mong muốn cũng có thể gặp trên thần kinh trung ương, bao gồm: Rối loạn thần kinh trung ương, rối loạn tâm thần và rối loạn hành vi. Các tác dụng này thường gặp với dung dịch 2%, đặc biệt trên trẻ nhỏ, xuất hiện sau khi nhỏ mắt 30 - 45 phút, các triệu chứng biểu hiện là: Mắt điều hòa, mắt vận cơ, nói không tự chủ, tăng hoạt động, động kinh, ảo giác, mất định hướng không gian và thời gian, giảm trí nhớ, hay quên, nhịp tim nhanh.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng tra thuốc. Cho bệnh nhân uống nhiều nước, nghỉ ngơi, theo dõi toàn thân.

Liều lượng và cách dùng

Để tạo ra tác dụng giãn đồng tử và liệt điều tiết:

Người lớn: Nhỏ 1 - 2 giọt dung dịch cyclopentolat hydrochlorid 0,5%; 1% hoặc 2% vào mắt trước khi tiến hành thủ thuật 40 - 50 phút. Có thể nhỏ thêm giọt thứ hai sau 5 - 10 phút nếu cần thiết. Với những người có móng mắt sẫm màu, có thể dùng liều cao hơn hoặc dùng dung dịch 2%. Mặc dù tác dụng giãn đồng tử và liệt điều tiết có thể hồi phục sau 24 giờ, song 1 - 2 giọt pilocarpin 1% hoặc 2% nhỏ vào mắt có thể rút ngắn thời gian hồi phục xuống còn 3 - 4 giờ ở hầu hết bệnh nhân.

Nồng độ cyclopentolat hydrochlorid dùng cho trẻ em được lựa chọn dựa vào cân nặng, màu móng mắt và tiền sử giãn đồng tử. Với trẻ em, nhỏ 1 giọt dung dịch cyclopentolat hydrochlorid 0,5%; 1% hoặc 2% vào mắt, nếu cần thiết có thể nhỏ lần thứ hai 1 giọt dung dịch cyclopentolat hydrochlorid 0,5% hoặc 1% sau 5 - 10 phút. Ở những trẻ nhỏ, chỉ nên nhỏ 1 giọt dung dịch 0,5%. Sau khi nhỏ thuốc, trẻ em cần được giám sát chặt chẽ trong ít nhất 30 phút (xem thêm phần thận trọng).

Để điều trị viêm móng mắt và viêm thể mi:

Nhỏ 1 giọt dung dịch cyclopentolat hydrochlorid 0,5% vào mắt, có thể nhỏ 4 lần/ngày.

Trẻ em dùng dung dịch cyclopentolat hydrochlorid 0,5%, nhỏ 2 - 4

lần/ngày.

Với những người có màu móng mắt tối, có thể dùng dung dịch 1%.

Tương tác thuốc

Cũng giống atropin, tác dụng của cyclopentolat hydrochlorid tăng lên khi dùng cùng các thuốc có hoạt tính kháng muscarinic khác như amantadin, hoặc một số thuốc kháng histamin, thuốc chống loạn thần nhóm phenothiazin, thuốc chống trầm cảm 3 vòng. Các thuốc ức chế MAO có thể làm tăng tác dụng kháng muscarinic của cyclopentolat hydrochlorid do ức chế enzym chuyển hóa thuốc. Tác dụng kháng muscarinic của thuốc có thể đối kháng với tác dụng trên da dày - ruột của cisaprid, domperidon, và metoclopramide. Thuốc kháng muscarinic và thuốc giống phó giao cảm cũng tương tác với nhau trên mọi mặt tác dụng.

Độ ổn định và bảo quản

Dung dịch nhỏ mắt cyclopentolat hydrochlorid cần được đựng trong lọ kín, bảo quản ở nhiệt độ 8 - 27 °C.

Quá liều và xử trí

Đã có báo cáo về hiện tượng lạm dụng thuốc xảy ra với cyclopentolat hydrochlorid khi bệnh nhân nhỏ vào 2 mắt 200 - 400 giọt cyclopentolat hydrochlorid hàng ngày trong 4 tháng liên tục, có lẽ đã có tác dụng về thần kinh trung ương và có các dấu hiệu: nôn, buồn nôn dữ dội, mệt mỏi, run cơ khi ngừng thuốc.

Khi sử dụng dung dịch cyclopentolat hydrochlorid liều cao hoặc cho trẻ nhỏ có thể xuất hiện các triệu chứng toàn thân từ nhẹ đến vừa như: mệt mỏi, buồn nôn, mè sảng, thay đổi cảm xúc, khóc không kiểm soát, mắt cân bằng, nhịp tim nhanh, có thể thay đổi huyết áp. Các triệu chứng này sẽ được phục hồi sau từ 1 giờ đến vài ngày.

CYCLOPHOSPHAMID

Tên chung quốc tế: Cyclophosphamide.

Mã ATC: L01AA01.

Loại thuốc: Tác nhân alkyl hóa chống ung thư; thuốc giảm miễn dịch.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng uống: Viên nén 25 mg, 50 mg (cyclophosphamid khan).

Dạng tiêm: Bột pha tiêm (cyclophosphamid khan): Lọ 500 mg, 1 g, 2 g.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cyclophosphamid là một tác nhân alkyl hoá chống ung thư, thuốc nhóm oxazaphosphorin. Thuốc là một "tiền dược" chỉ tác dụng khi vào trong cơ thể được chuyển hoá ở gan thành các chất chuyển hoá có hoạt tính và cyclophosphamid hoạt động như một tác nhân alkyl hoá, ngăn cản DNA sao chép và RNA phiên mã, cuối cùng dẫn đến phá vỡ chức năng acid nucleic. Thuốc cũng có đặc tính phosphoryl hoá làm tăng độc cho tế bào. Trái với nhiều thuốc chống ung thư khác, tác dụng của các thuốc alkyl hoá tuy phụ thuộc vào sự tăng sinh của tế bào nhưng không có tính chất đặc hiệu đối với chu trình phân chia tế bào và thuốc có thể tác động vào bất kỳ giai đoạn nào của chu trình tế bào. Tuy vậy, đặc tính thường bộc lộ khi tế bào vào pha S (tổng hợp). Tế bào tỏ ra nhạy cảm với thuốc ở cuối G₁ hoặc S hơn là ở G₂ giàn phân. Đặc tính đối với tế bào của cyclophosphamid tuy tương tự như các thuốc alkyl hoá khác nhưng cũng có những điểm khác. Thuốc làm giảm tiêu cầu ít hơn trong khi đó làm rụng tóc nhiều hơn. Không có các biểu hiện nặng cấp hay muộn ở hệ thần kinh dù dùng liều thông thường hay dùng liều cao. Tuy nhiên, có thể gây buồn nôn hoặc nôn. Thuốc không gây rộp da hoặc kích ứng tại chỗ.

Cyclophosphamid còn có hoạt tính ức chế miễn dịch mạnh. Cơ chế tác dụng cũng tương tự như cơ chế chống ung thư. Cả 2 tế bào B và T đều bị cyclophosphamid tác động tuy độc tính cao hơn ở tế bào B vì tốc độ hồi phục chậm hơn. Hậu quả là thuốc có tác dụng ức chế miễn dịch thể dịch lớn hơn. Cyclophosphamid có tác dụng không đồng đều đối với miễn dịch qua trung gian tế bào T, có một số đáp ứng qua trung gian tế bào bị ức chế, một số khác lại bị kích thích.

Dược động học

Hấp thu: Cyclophosphamid sau khi uống được hấp thu tốt, khả dụng sinh học lớn hơn 75%. Nồng độ cyclophosphamid tối đa trong huyết tương đạt được khoảng 1 giờ. Nồng độ các chất chuyển hóa của cyclophosphamid đạt mức tối đa khoảng 2 - 3 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch một liều.

Phân bố: Cyclophosphamid và các chất chuyển hóa được phân bố khắp cơ thể, bao gồm não và dịch não tuỷ, nhưng có thể nồng độ không đủ để điều trị bệnh bạch cầu màng não. Cyclophosphamid đi qua nhau thai và vào sữa mẹ. Thể tích phân bố của cyclophosphamid là 0,48 - 0,71 lít/kg. Mức độ liên kết của thuốc dạng không biến đổi với protein huyết tương thấp (dao động từ 0 đến 10%), nhưng một số sản phẩm chuyển hóa lại liên kết ở mức lớn hơn 60%.

Đào thải: Nửa đời trong huyết thanh sau khi tiêm tĩnh mạch cyclophosphamid dao động từ 3 - 12 giờ; tuy nhiên, thuốc và/hoặc các chất chuyển hóa có thể phát hiện trong huyết thanh tới 72 giờ sau khi tiêm.

Cyclophosphamid được chuyển hóa ở gan nhờ hệ thống enzym oxidase có chức năng hỗn hợp của microsom ở gan thành 4-hydroxycyclophosphamid cân bằng với aldophosphamid. Nhờ enzym, 4-hydroxycyclophosphamid chuyển hóa thành 4-ketocyclophosphamid, và aldophosphamid có thể chuyển hóa thành carboxyphosphamid, phosphoramid mù tạt và acrolein. Phosphoramid mù tạt và acrolein làm thuốc có độc tính đối với tế bào, còn 4-ketocyclophosphamid và carboxyphosphamid không có hoạt tính sinh học thực sự. Tuy vậy, vẫn còn tranh cãi về độc tính của 4-ketocyclophosphamid.

Cyclophosphamid và các chất chuyển hóa chủ yếu đào thải vào nước tiểu, khoảng 36 - 99% liều đào thải trong vòng 48 giờ, trong số lượng đào thải có khoảng 5 - 30% thuốc không đổi.

Chỉ định

Cyclophosphamid thường được phối hợp với nhiều thuốc khác để điều trị nhiều bệnh ác tính khác nhau gồm:

Các u lympho ác tính: U lympho Hodgkin và không Hodgkin, u lympho Burkitt, u lympho lymphoblast, u lympho tế bào hỗn hợp và u lympho mô bào.

Da u túy xương.

Bệnh bạch cầu mạn tính thể lymphocyt: Cyclophosphamid được coi là một trong những thuốc được chọn, thuốc được phối hợp với busulfan để chuẩn bị trước khi ghép khác gen cùng loài tế bào tiền sinh huyết học cho người bị bệnh bạch cầu mạn túy bào. Bệnh bạch cầu cấp thể nguyên bào lympho, đặc biệt ở trẻ em.

U sùi dạng nấm (giai đoạn muộn) còn gọi là u lympho tế bào T ở da.

U nguyên bào thần kinh: Cyclophosphamid dùng đơn độc hoặc tốt hơn nên dùng phối hợp.

Ung thư buồng trứng.

U nguyên bào vũng mạc.

Ung thư vú.

Ung thư phổi tế bào nhỏ.

Sarcom cơ vân.

Các chỉ định khác: Liều cao: Chuẩn bị cho ghép tuỷ hoặc cơ quan tự thân hoặc khác gen cùng loài.

Liều thấp: Viêm đa khớp dạng thấp tiến triển, bệnh u hạt Wegener, một số dạng lupus ban đỏ lan toả cấp tính nặng, bệnh thận tự miễn kháng corticosteroid. Do cyclophosphamid có tiềm năng gây

nhiều tai biến nặng, nên phải thận trọng khi dùng thuốc để ức chế miễn dịch và chỉ dùng khi bệnh tự miễn đã kháng corticosteroid hoặc các thuốc khác ít độc hơn hoặc chỉ dùng hạn chế ngắn ngày khi có thể.

Chống chỉ định

Có tiền sử quá mẫn với thuốc.

Đã bị viêm bàng quang xuất huyết từ trước, nhiễm khuẩn đường tiết niệu cấp.

Vắc xin phòng bệnh sốt vàng, vắc xin sống giảm độc lực. Đang bị hoặc mới bị thuỷ đậu, zona.

Thận trọng

Cyclophosphamid là một thuốc rất độc có chỉ số điều trị thấp nên phải được các thầy thuốc chuyên khoa có kinh nghiệm sử dụng và phải được giám sát liên tục.

Vì thuốc có tác dụng ức chế miễn dịch nên dễ bị nhiễm khuẩn hoặc dễ gây xuất huyết. Cần hướng dẫn người bệnh khi thấy sốt, đau họng hoặc chảy máu bất thường, phải báo ngay thầy thuốc. Phải giám sát huyết học cẩn thận, ít nhất mỗi tuần một lần trong vài tháng đầu điều trị hoặc cho tới khi đạt được liều duy trì, sau đó cách 2 - 3 tuần/1 lần. Giảm bạch cầu có liên quan đến liều dùng nên có thể dựa vào đó để điều chỉnh liều.

Để phòng viêm bàng quang xuất huyết, cần khuyên người uống nhiều nước và đi tiểu luân. Cần hướng dẫn người bệnh tăng uống nước trong 24 giờ trước, trong và ít nhất 24 giờ sau khi dùng cyclophosphamid. Đồng thời phải thường xuyên kiểm tra nước tiểu tim hồng cầu vì thường xuất hiện trước khi xảy ra viêm bàng quang xuất huyết. Vì biến chứng này có thể gây tử vong, nên phải ngừng thuốc ngay.

Phải thận trọng đối với người bệnh bị nhiễm khuẩn, nấm, ký sinh trùng hoặc virus (thuỷ đậu, zona) đặc biệt những người đang dùng hoặc mới dùng liệu pháp corticosteroid. Phải ngừng hoặc giảm liều cyclophosphamid.

Phải dùng thận trọng cyclophosphamid cho người cắt bỏ tuyến thượng thận vì độc tính của cyclophosphamid có thể tăng. Có thể cần thiết phải điều chỉnh cả hai liều lượng corticoid thay thế và cyclophosphamid.

Phải thận trọng dùng cyclophosphamid cho người bị giảm bạch cầu nặng, giảm tiểu cầu, thậm nhiễm tế bào ung thư vào tuỷ xương, liệu pháp xạ trị trước đây hoặc dùng các thuốc độc tế bào khác, suy gan hoặc thận.

Người bệnh cần được thông báo dùng liều cao cyclophosphamid có thể gây độc cho tuyến sinh dục.

Thời kỳ mang thai

Cyclophosphamid gây sảy thai, gây biến dị và gây quái thai, đặc biệt trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Cả vợ và chồng đều phải áp dụng các biện pháp tránh thai tích cực trong thời gian dùng thuốc và tối thiểu 3 tháng sau điều trị thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Cyclophosphamid tích tụ trong sữa mẹ với số lượng có nguy cơ cho trẻ bú mẹ. Các bà mẹ nên ngừng cho con bú trong thời gian điều trị bằng cyclophosphamid.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Cyclophosphamid có tác dụng ức chế mọi tế bào tăng sinh trong cơ thể, đặc biệt là các tế bào túy xương và các tế bào biểu mô đường tiêu hóa. Phần lớn các tác dụng không mong muốn đều liên quan tới liều sử dụng. Ức chế túy xương là tác dụng không mong muốn dễ gặp khi dùng liều cao điều trị cấp, nên cần phải giảm liều hoặc kéo dài khoảng cách giữa các lần sử dụng.

Thường gặp, ADR > 1/100

Máu: Giảm bạch cầu có hồi phục, giảm tiểu cầu, thiếu máu.

Tiêu hóa: Biếng ăn, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, viêm miệng, viêm

niêm mạc.

Da: Ngoại ban, ban da, đỏ bừng mặt, nổi mày đay, rụng tóc lông.

Tiết niệu - sinh dục: Viêm bàng quang vô khuẩn, đái máu vi thể và đái máu đại thê.

Thần kinh trung ương: Đau đầu.

Mắt: Viêm kết mạc.

Gan: Vàng da.

Ít gặp, $1/1\ 000 < ADR < 1/100$

Tuần hoàn: Rối loạn chức năng tim (dùng liều cao), suy tim sung huyết.

Thần kinh trung ương: Chóng mặt.

Da: Sạm da/móng tay.

Thận: Hoại tử ống thận.

Hiếm gặp, $ADR < 1/1\ 000$

Máu: Mất bạch cầu hạt.

Tuần hoàn: Độc tính tim, hoại tử tim hoặc viêm cơ tim xuất huyết.

Hô hấp: Sung huyết mũi, xơ phổi kẽ.

Tiết niệu sinh dục: Vô kinh, không có tinh trùng.

Bộ phận khác: Khối u thứ phát, phản vệ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Một trong những ADR thường gặp khi dùng cyclophosphamid là nhiễm độc về máu, nhưng thường hồi phục sau khi ngừng thuốc. Giảm bạch cầu được coi là tác dụng chờ đợi của liệu pháp cyclophosphamid và có thể nặng. Giảm bạch cầu thấp nhất thường vào 8 - 15 ngày sau một liều đơn cyclophosphamid và thường hồi phục trong vòng 17 - 28 ngày. Giảm tiêu cầu ít phổ biến hơn, thấp nhất vào 10 - 15 ngày sau khi dùng thuốc và thường ít nặng.

Buồn nôn, nôn thường hay xảy ra với cyclophosphamid, đặc biệt khi dùng liều cao. Nôn có thể xảy ra cấp tính trong vòng 24 giờ điều trị, hoặc muộn trên 24 giờ hoặc buồn nôn, nôn trước khi uống liều sau. Có thể dùng các thuốc chống nôn (thí dụ domperidon, ondansetron, metoclorpramide). Nếu không đỡ, cho thêm lorazepam (1 - 2 mg uống). Khi thật cần thiết, thận trọng dùng dexamethason (6 - 10 mg uống).

Viêm bàng quang xuất huyết vô khuẩn xảy ra tới 20% người bệnh (đặc biệt trẻ em) khi điều trị lâu dài cyclophosphamid. Phải hướng dẫn người bệnh uống nhiều nước trước, trong và ít nhất 24 giờ sau khi điều trị cyclophosphamid và phải đi tiểu nhiều lần. Phải thường xuyên kiểm tra nước tiểu, tim hồng cầu. Đái ra máu thường tự hết sau vài ngày sau khi ngừng thuốc, nhưng cũng có khi kéo dài vài tháng. Có thể dự phòng viêm bàng quang xuất huyết bằng mesna (natri 2-mercaptopethanesulfonat).

Rụng tóc xảy ra khoảng 33% người bệnh sau 3 tuần từ khi bắt đầu điều trị, nhưng thường hồi phục. Nguy hiểm nhất là xơ phổi kẽ và nhiễm độc tim thường gây tử vong khi dùng cyclophosphamid liều cao. Cần phát hiện sớm các biểu hiện khó thở, suy tim để ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Chỉ được sử dụng cyclophosphamid tại nơi có phương tiện theo dõi thường xuyên các thông số huyết học, sinh hóa và lâm sàng trước, trong và sau khi sử dụng thuốc và theo sự hướng dẫn của chuyên gia ung thư. Cyclophosphamid thường được dùng theo đường uống, tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch. Nếu để tiêm tĩnh mạch trực tiếp, bột tiêm cyclophosphamid (dạng ngâm 1 phần từ nước) được hoàn nguyên bằng cách thêm dung dịch natri clorid vô khuẩn 0,9%. Nếu để truyền tĩnh mạch, bột cyclophosphamid để tiêm (dạng ngâm 1 phần từ nước) được hoàn nguyên bằng thêm nước vô khuẩn để tiêm. Dung dịch này *nhuược trương không được tiêm trực tiếp vào tĩnh mạch*. Bột để tiêm cyclophosphamid (dạng ngâm 1 phần từ nước) được hoàn nguyên bằng cách thêm 25 ml dung dịch pha vào lọ 500 mg, 50 ml vào lọ 1 g, hoặc 100 ml vào

lọ 2 g. Sau khi thêm dung dịch pha vào lọ, phải lắc mạnh để hòa tan thuốc. Nếu bột không hòa tan ngay hoàn toàn, phải chờ trong vài phút.

Dung dịch cyclophosphamid đã hoàn nguyên để tiêm truyền tĩnh mạch phải pha loãng vào một trong những dung dịch sau đây: Dung dịch dextrose 5%, dung dịch dextrose 5% và dung dịch natri clorid 0,9%, dung dịch dextrose 5% và dung dịch Ringer, dung dịch Ringer lactat, dung dịch natri clorid 0,45%, hoặc dung dịch natri lactat 1/6 M. Trước khi dùng, phải kiểm tra xem thuốc pha có vẫn đặc hoặc biến màu không.

Dung dịch pha chế để uống ngay: Hòa tan bột cyclophosphamid để tiêm vào cồn ngọt (elixir) để được nồng độ 1 - 5 mg/ml. Uống lúc đói với nhiều nước. Nhà sản xuất khuyến cáo dung dịch pha đựng trong lọ thủy tinh, để trong tủ lạnh và dùng trong vòng 14 ngày.

Liều lượng:

Phụ thuộc vào từng người bệnh: Tình trạng chung, các liệu pháp dùng kèm, typ và tình trạng khối u, đáp ứng của người bệnh. Ba phác đồ sau đây được sử dụng mang tính hướng dẫn, liều lượng dưới đây được tính theo cyclophosphamid khan (53,45 mg cyclophosphamid ngâm 1 phần từ nước tương đương với 50 mg cyclophosphamid khan).

Một số phác đồ được cấp phép:

Liều thấp: 80 - 240 mg/m² (2 - 6 mg/kg) liều duy nhất một tuần một lần tiêm tĩnh mạch, hoặc uống chia thành nhiều liều nhỏ.

Liều trung bình: 400 - 600 mg/m² (10 - 15 mg/kg) liều duy nhất một tuần một lần tiêm tĩnh mạch. Liều cao: 800 - 1 600 mg/m² (20 - 40 mg/kg) liều duy nhất tiêm tĩnh mạch, cứ 10 - 20 ngày/lần. Một số phác đồ khác:

100 - 300 mg/ngày chia làm nhiều liều uống.

80 - 300 mg/m²/ngày tiêm tĩnh mạch duy nhất 1 liều.

300 - 600 mg/m²/tuần tiêm tĩnh mạch 1 liều duy nhất.

600 - 1 500 mg/m² tiêm tĩnh mạch 1 lần duy nhất hoặc tiêm truyền tĩnh mạch ngắn cách nhau từ 10 - 20 ngày.

Mesna được khuyến cáo dùng khi liều duy nhất cyclophosphamid trên 2 g, nhưng cũng có nhà sản xuất khuyến cáo dùng mesna khi cyclophosphamid dùng liều 10 mg/kg.

Ở Mỹ, người lớn và trẻ em có huyết học bình thường đơn trị bằng cyclophosphamid, liều đầu tiên 40 - 50 mg/kg được chia thành nhiều liều nhỏ để tiêm tĩnh mạch trong 2 - 5 ngày, tuy trong thực tế điều trị ung thư thường kết hợp nhiều thuốc. Hoặc một số phác đồ khác cũng được phép: 3 - 5 mg/kg, 2 lần mỗi tuần tiêm tĩnh mạch. Hoặc 10 - 15 mg/kg cứ 7 - 10 ngày/1 lần tiêm tĩnh mạch. Hoặc 1 - 5 mg/kg uống hàng ngày.

Trẻ em: Liều đầu tiên: Uống 2 - 8 mg/kg/ngày hoặc 60 - 250 mg/m²/ngày chia thành nhiều liều nhỏ, cho trong 6 ngày hoặc hơn, và liều duy trì uống 2 - 5 mg/kg hoặc 50 - 150 mg/m² 2 lần mỗi tuần.

Úc chế miễn dịch:

Uống: Viêm khớp dạng thấp: 1,5 - 2 mg/kg/ngày. Liều tối đa 3 mg/kg/ngày.

Hội chứng thận hư có tổn thương tối thiểu ở trẻ em (khi điều trị bằng corticosteroid thất bại): Uống 2,5 - 3 mg/kg/ngày trong 60 - 90 ngày. Ở nam, nếu điều trị tới 60 ngày, có nguy cơ ít hoặc không có tinh trùng. Nếu kéo dài tới 90 ngày, tăng nguy cơ vô sinh.

Trong ghép tủy, liều dùng còn cao hơn nhiều (tới 60 mg/kg/ngày, trong 2 ngày).

Dùng liều cao hơn phải có sự quyết định của thầy thuốc có kinh nghiệm về hóa trị liệu ung thư.

Cần giảm liều cyclophosphamid nếu được sử dụng phối hợp với các thuốc chống ung thư khác hoặc với xạ trị và ở người bệnh suy tủy xương.

Liều lượng trong suy thận hoặc suy gan: Tác dụng của suy thận hoặc suy gan đối với đào thải cyclophosphamid chưa được làm rõ. Nhà sản xuất khuyến cáo phải thận trọng và giám sát cẩn thận biểu

hiện nhiễm độc ở người bệnh nhưng không đưa ra khuyến cáo nào đặc biệt về điều chỉnh liều.

Tương tác thuốc

Cyclophosphamid có thể làm giảm nồng độ digoxin trong huyết thanh.

Alopurinol có thể làm tăng suy tủy và dẫn đến tăng đáng kể các sản phẩm chuyển hóa gây độc tế bào của cyclophosphamid.

Cyclophosphamid làm giảm nồng độ pseudo-cholinesterase trong huyết thanh và có thể kéo dài tác dụng phong bế thần kinh cơ của succinylcholin; cần thận trọng khi dùng với halothan, oxyd nitơ và succinylcholin.

Cloramphenicol làm cho nửa đời của cyclophosphamid dài thêm, dẫn đến tăng độc tính.

Cimetidin ức chế sự chuyển hóa của các thuốc ở gan và có thể làm tăng hoặc làm giảm sự hoạt hóa cyclophosphamid.

Với doxorubicin, cyclophosphamid có thể làm tăng độc tính ở tim của các anthracyclin.

Phenobarbital và phenytoin cảm ứng các enzym ở gan và làm tăng nhanh việc tạo các sản phẩm chuyển hóa của cyclophosphamid đồng thời làm giảm nửa đời của thuốc mẹ trong huyết thanh.

Tetrahydrocannabinol làm tăng tác dụng giảm miễn dịch của cyclophosphamid trong các nghiên cứu trên động vật.

Thuốc lợi tiểu thiazid: Có thể làm giảm bạch cầu kéo dài.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc viên và các lọ thuốc bột tiêm chưa pha nơi khô mát, tránh ánh sáng. Cyclophosphamid có thể phân hủy thành dạng gel âm nếu để trên 32 °C, vì vậy không bao giờ được bảo quản thành phẩm này tại nơi có thể tích tụ nhiệt như để gần các lò sưởi, v.v... Sau khi pha, dung dịch tiêm còn tác dụng trong 24 giờ nếu bảo quản ở nhiệt độ phòng và còn tác dụng trong 6 ngày nếu được bảo quản trong tủ lạnh. Dung dịch pha không chứa chất bảo quản chống vi khuẩn, vì vậy phải cẩn thận để đảm bảo độ vô khuẩn của dung dịch pha.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Những hậu quả nghiêm trọng nhất do quá liều là ức chế mạnh tủy xương, viêm bàng quang xuất huyết, và nguy hiểm nhất là độc tính ở tim dưới hình thức loạn nhịp và suy tim nặng.

Ức chế tủy xương thường tự hồi phục. Có thể làm giảm ức chế tủy xương bằng cách truyền hồng cầu, tiểu cầu hoặc bạch cầu. Có thể cần dùng đến kháng sinh phổ rộng để phòng chống nhiễm khuẩn.

Ở bệnh nhân điều trị cyclophosphamid mỗi đợt từ 4 đến 10 ngày, nếu tổng liều mỗi đợt vượt quá 140 mg/kg (5,2 g/m²) tổn thương tim biểu hiện bằng suy tim đã xảy ra trong vòng 15 ngày kể từ liều đầu tiên. Rồi loạn bài tiết nước kèm theo tăng cân, giảm natri huyết, nước tiểu có đặc không thích hợp đã được báo cáo sau khi dùng liều cyclophosphamid vượt quá 50 mg/kg (2 g/m²). Ít nhất một trường hợp đã tử vong khi dùng nhâm liều 4 g/m²/ngày dùng trong 4 ngày (đáng lẽ tổng liều 4 g/m² cho trong 4 ngày chia thành liều nhỏ 1 g/m²/ngày). Nguy cơ độc cho tim tăng lên khi dùng cyclophosphamid đồng thời với xạ trị hoặc cùng với thuốc có tiềm năng độc cho tim khác (thí dụ anthracyclin).

Xử trí: Nếu nghi ngờ hoặc biết rõ là quá liều cyclophosphamid, phải cho bệnh nhân vào bệnh viện để điều trị hỗ trợ toàn diện. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Tuy cyclophosphamid về lý thuyết có thể thẩm phân được, nhưng cho tới giờ, chưa có nghiên cứu nào được thực hiện để đánh giá hiệu quả.

Thông tin qui chế

Cyclophosphamid 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

Cycram For inj; Endoxan.

CYCLOSERIN

Tên chung quốc tế: Cycloserine.

Mã ATC: J04AB01.

Loại thuốc: Kháng sinh.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang 250 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cycloserin là kháng sinh tách ra từ *Streptomyces orchidaceus* hoặc *Streptomyces garyphalus* và cũng được sản xuất bằng phương pháp tổng hợp hóa học. Thuốc có cấu trúc giống acid amin d-alanin, vì thế cycloserin ức chế tổng hợp vỏ tế bào của các vi khuẩn nhạy cảm bằng cách cạnh tranh với d-alanin để sáp nhập vào vỏ tế bào vi khuẩn. Cycloserin có thể kìm khuẩn hoặc diệt khuẩn tùy theo nồng độ thuốc tại vị trí tổn thương và tính nhạy cảm của vi khuẩn gây bệnh. *In vitro*, tính kháng khuẩn của cycloserin có thể bị d-alanin ức chế.

Phổ tác dụng: Cycloserin có tác dụng *in vitro* và *in vivo* đối với *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis* và một số chủng *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. ulcerans*, *M. avium*, *M. smegmatis*, và *M. intracellulare*. Thuốc cũng có tác dụng đối với một số vi khuẩn Gram dương và Gram âm bao gồm *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter* và *Escherichia coli*. *In vitro*, trong môi trường không có d-alanin, nồng độ tối thiểu ức chế (MIC) của thuốc là 5 - 30 microgam/ml đối với đa số *Mycobacteria* nhạy cảm và trên 50 microgam/ml đối với phần lớn *E. coli* nhạy cảm.

Kháng thuốc: Kháng thuốc tự nhiên và mắc phải đã thấy *in vitro* và *in vivo* ở chủng *M. tuberculosis*. Các chủng *M. tuberculosis* lúc đầu nhạy cảm trở thành kháng cycloserin nhanh chóng khi cycloserin dùng đơn độc để điều trị lao. Khi dùng cycloserin phối hợp với nhiều thuốc chống lao khác, kháng thuốc xuất hiện chậm hơn hoặc bị ngăn chặn. Không có chứng cứ nào có kháng chéo giữa cycloserin và các thuốc chống lao khác.

Người ta đã thấy có hiện tượng kháng thuốc tự nhiên và mắc phải đối với cycloserin của chủng *Mycobacterium tuberculosis* trong phòng thí nghiệm và trên lâm sàng. Cycloserin khi phối hợp với các thuốc hàng đầu chống lao khác (streptomycin, isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamid) đã có tác dụng trong điều trị lao kháng thuốc. Vì tình hình kháng thuốc đang lan rộng trên thế giới, nên cần phải dùng hạn chế cycloserin, chỉ dành cycloserin để điều trị những người bệnh đã mắc lao kháng thuốc.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, 70% đến 90% cycloserin được hấp thu nhanh chóng. Nồng độ đỉnh trong máu đạt được khoảng 10 microgam/ml sau 3 - 4 giờ khi uống liều 250 mg và có nồng độ từ 20 - 30 microgam/ml khi uống lặp lại liều cách nhau 12 giờ. Có thể có một lượng thuốc tích luỹ ở người bệnh có chức năng thận bình thường trong vòng 3 ngày đầu điều trị bằng cycloserin.

Phân bố: Cycloserin được phân bố rộng rãi vào các mô và dịch trong cơ thể gồm có phổi, cổ trướng, dịch màng phổi, dịch màng hoạt dịch với nồng độ xấp xỉ bằng nồng độ thuốc trong huyết thanh. Cycloserin cũng phân bố vào màng, đờm và mô bạch huyết. Nồng độ cycloserin trong dịch não tuỷ bằng 50 - 80% nồng độ thuốc đồng thời trong huyết tương ở người bệnh có màng não không viêm và bằng 80 - 100% nồng độ thuốc đồng thời trong huyết tương ở người bệnh có màng não bị viêm. Cycloserin không gắn với protein huyết tương. Cycloserin dễ dàng qua nhau thai và phân bố

vào nước ối. Cycloserin phân bố vào sữa mẹ.

Đào thải: Nửa đời của cycloserin trong huyết tương xấp xỉ 10 giờ ở người bệnh có chức năng thận bình thường. Nồng độ cycloserin trong huyết tương cao hơn và nửa đời kéo dài hơn ở người bệnh có chức năng thận bị tổn hại.

Ở người bệnh có chức năng thận bình thường, 60 - 70% một liều uống cycloserin được đào thải không thay đổi qua lọc cầu thận vào nước tiểu trong 24 giờ. Tốc độ đào thải tối đa trong vòng 2 - 6 giờ đầu; khoảng 50% liều đào thải trong vòng 12 giờ. Một lượng nhỏ cycloserin cũng đào thải vào phân. Phần còn lại của liều bị chuyển hóa nhưng không xác định được chất chuyển hóa.

Cycloserin có thể bị tích lũy đến nồng độ độc ở người bệnh suy thận; có thể loại thuốc ra khỏi cơ thể bằng thẩm phân máu.

Chỉ định

Bệnh lao kháng thuốc (dùng kết hợp với các thuốc chống lao khác). Nhiễm khuẩn đường tiết niệu (chỉ dùng khi các thuốc hiệu quả hơn và ít độc hơn có chống chỉ định và vi khuẩn gây bệnh được chứng minh có nhạy cảm với cycloserin).

Chống chỉ định

Quá mẫn với cycloserin, động kinh, trầm cảm, lo âu nặng, loạn tâm thần, suy thận nặng, nghiện rượu.

Thận trọng

Cần theo dõi sát người bệnh trong 2 tuần đầu điều trị ở người bệnh dùng 500 mg cycloserin mỗi ngày, vì khoảng 30% người bệnh có tai biến phụ về thần kinh.

Phải định lượng nồng độ cycloserin trong huyết tương mỗi tuần 1 lần ở người bệnh dùng trên 500 mg cycloserin mỗi ngày, ở bệnh nhân bị giảm chức năng thận và ở người có biểu hiện nhiễm độc. Nhà sản xuất khuyến cáo liều phải được điều chỉnh để duy trì nồng độ thuốc trong máu dưới 30 microgam/ml.

Các xét nghiệm về gan, thận và huyết học phải được thực hiện trong quá trình điều trị cycloserin. Phải giảm liều và/hoặc số lần cho thuốc ở người bệnh suy thận, khi có các triệu chứng nhiễm độc cấp.

Thời kỳ mang thai

Chỉ dùng khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Do tiềm năng tác dụng không mong muốn của cycloserin ở trẻ đang bú mẹ, vì vậy nên cho trẻ ngừng bú khi người mẹ cần thiết phải dùng cycloserin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất thuộc hệ thần kinh trung ương, thường xuất hiện nhiều vào 2 tuần đầu điều trị và mất đi khi ngừng thuốc. Các biểu hiện thường thấy là ngủ gà, đau đầu, run rẩy, loạn vận ngôn, chóng mặt, lú lẫn, hốt hoảng, kích thích, trạng thái tâm thần, có ý định tự tử, hoang tưởng, phản ứng giảm trương lực, co giật cơ, rung giật, tăng phản xạ, loạn thị, liệt nhẹ, con co cứng giật rung hoặc văng ý thức. Dùng liều cao cycloserin hoặc uống rượu trong khi điều trị sẽ làm tăng nguy cơ co giật. Rất hiếm gặp viêm gan.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh trung ương: Đau đầu, hoa mắt, lo âu, chóng mặt, ngủ gà, run rẩy, co giật, trầm cảm.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh trung ương: Thay đổi tâm thần, thay đổi nhân cách, kích thích, hung dữ.

Hiem gặp, ADR < 1/1 000

Da: Ban đỏ.

Máu: Thiếu máu nguyên hồng cầu không lò, thiếu máu nguyên hồng cầu nhiễm sắt.

Chuyển hóa: Giảm hấp thu calci, magnesi; giảm tổng hợp protein. Tác dụng khác: Thiếu vitamin B₁₂, thiếu acid folic, loạn nhịp tim.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tác dụng không mong muốn ảnh hưởng đến hệ thần kinh trung ương sẽ giảm nhẹ nếu nồng độ thuốc trong máu không quá 30 microgam/ml. Nếu có các triệu chứng ngộ độc thần kinh, cần giảm liều hoặc ngừng thuốc. Có thể giảm nhẹ hoặc phòng tránh một số tác dụng ngộ độc thần kinh bằng cách dùng kết hợp với 100 - 300 mg pyridoxin hydrochlorid hàng ngày, chia nhỏ liều.

Dùng các thuốc chống co giật và an thần để giảm co giật và trạng thái lo lắng, run rẩy.

Liều lượng và cách dùng

Dùng theo đường uống, kết hợp với các thuốc chống lao khác để điều trị lao.

Người lớn: Bắt đầu 250 mg/lần, 12 giờ một lần, trong 2 tuần đầu, sau đó thận trọng điều chỉnh liều để duy trì nồng độ thuốc trong máu dưới 30 microgam/ml. Đa số người lớn dùng liều 500 mg/ngày cho tới 1 g/ngày chia thành nhiều liều nhỏ bằng nhau; liều cao hơn không được khuyến cáo. Đối với người lớn và trẻ em từ 15 tuổi trở lên, có thể dùng liều 10 - 15 mg/kg (cho tới 1 g/ngày) mỗi ngày chia làm 2 lần.

Trẻ em: Theo nhà sản xuất, tính an toàn và liều tối ưu cho trẻ em chưa được xác định. Bắt đầu 10 mg/kg thể trọng một ngày và điều chỉnh liều theo nồng độ thuốc trong máu và đáp ứng của thuốc. **Nhiễm khuẩn đường tiết niệu cấp:** Liều thông thường người lớn: 250 mg cách nhau 12 giờ 1 lần trong 2 tuần.

Chú ý: Phải theo dõi nồng độ thuốc trong máu, đặc biệt đối với người suy thận hoặc khi dùng liều vượt quá 500 mg/ngày hoặc có dấu hiệu ngộ độc. Nồng độ thuốc trong máu không được vượt quá 30 microgam/ml. Người bệnh suy thận (độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút) không nên sử dụng cycloserin do tăng nguy cơ ngộ độc thần kinh.

Tương tác thuốc

Cycloserin làm tăng tác dụng của rượu và phenytoin. Tác dụng không mong muốn của cycloserin đối với hệ thần kinh trung ương tăng lên khi dùng phối hợp với isoniazid và ethionamid.

Cycloserin có tính đối kháng với pyridoxin và làm tăng thải trừ pyridoxin ở thận; nhu cầu về pyridoxin có thể tăng ở người bệnh dùng cycloserin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản nang cycloserin trong bao bì kín ở nhiệt độ dưới 40 °C, tốt nhất ở 15 - 30 °C. Cycloserin bền vững trong môi trường kiềm, nhưng bị phân hủy nhanh trong môi trường trung tính hoặc acid.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Đau đầu, chóng mặt, lú lẫn, ngủ gà, tăng kích thích, dị cảm, loạn vận ngôn và tâm thần. Liệt nhẹ, co giật, và hôn mê có thể xảy ra khi dùng quá liều cycloserin nhiều.

Xử trí: Gây nôn và/hoặc rửa dạ dày.

Dùng than hoạt và thuốc xô 4 giờ một lần cho đến khi tình trạng ổn định.

Điều trị hỗ trợ: Dùng thuốc chống co giật để kiểm soát co giật.

Dùng 200 - 300 mg pyridoxin hydrochlorid hàng ngày chia nhiều lần để điều trị ngộ độc thần kinh.

Thông tin qui chế

Cycloserin 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

Coxerin; Cyclorin; Tubenarine.

CYTARABIN

Tên chung quốc tế: Cytarabine.

Mã ATC: L01BC01.

Loại thuốc: Chống ung thư, chống chuyển hóa, độc tế bào.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch tiêm: Ống 100 mg/5 ml và ống 500 mg/10 ml;
Bột đông khô pha tiêm: Lọ 100 mg; 500 mg; 1 g hoặc 2 g (đóng kèm ống dung môi pha tiêm);
Liposom đông khô pha tiêm: Lọ 50 mg/5 ml (đóng kèm ống dung môi pha tiêm).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cytarabin (1-β-D-arabinofuranosylcytosine; Ara-C), chất tương tự desoxycytosine nucleoside là một trong những chất chống chuyển hóa có vai trò quan trọng trong điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy. Cytarabin có tác dụng chống ung thư thông qua cơ chế đặc hiệu đối với pha S của quá trình phân chia tế bào hoạt động (không có tác dụng trên pha nghỉ) và ức chế tổng hợp DNA kèm theo tác dụng kim hâm hoặc diệt tế bào ung thư. Thuốc có tác dụng rất ít trên RNA và quá trình tổng hợp protein. Trong tế bào, dưới sự xúc tác của deoxycytidin kinase, Ara-C được chuyển thành dạng 5'-monophosphate nucleotide (Ara-CMP). Ara-CMP sau đó phản ứng với deoxynucleotid thích hợp để tạo thành dạng diphosphate và triphosphate (Ara-CDP và Ara-CTP). Ara-CTP cạnh tranh với deoxycytidin 5'-triphosphate (dCTP) để tích hợp vào DNA và RNA. Tuy nhiên tác động chính là ức chế DNA polymerase dẫn đến làm giảm tổng hợp DNA ở cả quá trình sao chép và sửa chữa. Không thấy có hiện tượng kháng chéo giữa cytarabin và các thuốc chống ung thư khác.

Cơ chế kháng cytarabin: Đáp ứng đối với Ara-C bị tác động khá lớn bởi hoạt tính của các enzym đồng hóa hoặc dị hóa liên quan đến chuyển thuốc sang dạng Ara-CTP. Enzym deoxycytidin kinase chuyển Ara-C thành Ara-CMP là enzym có tỷ lệ giới hạn. Một enzym thoái giáng quan trọng là cytidine deaminase có khả năng khử amin Ara-C thành chất chuyển hóa 1-β-D-arabinofuranosyluracil (Ara-U, arauridine) không còn độc tính. Cytidine deaminase được tìm thấy ở dạng có hoạt tính cao trong nhiều tế bào, bao gồm cả một số loại tế bào ung thư. Enzym thoái giáng thứ hai là dCMP deaminase, chuyển Ara-CMP thành chất chuyển hóa Ara-UMP không hoạt tính. Tăng tổng hợp và lưu giữ Ara-CTP trong tế bào bạch cầu đi liền với việc kéo dài tác dụng trên bệnh nhân bạch cầu cấp dòng tủy. Do đó, khả năng vận chuyển Ara-C của tế bào cũng có tác động tới đáp ứng lâm sàng. Vì nồng độ thuốc trong huyết tương giảm xuống rất nhanh dưới mức cần thiết để bảo hòa vận chuyển và hoạt hóa các quá trình, chế độ liều cao (2 đến 3 g/m² mỗi 12 giờ, dùng 6 liều) đã được áp dụng để đạt được nồng độ trong huyết thanh cao hơn 20 đến 50 lần nhằm cải thiện kết quả điều trị. Cytarabin liều cao được dùng để điều trị bệnh bạch cầu khi dùng liều bình thường đã có tình trạng kháng thuốc tương đối.

Dược động học

Cytarabin không có tác dụng qua đường uống, chỉ dưới 20% liều được hấp thu qua đường tiêu hóa. Hiệu quả lâm sàng sau khi tiêm dưới da hay truyền tĩnh mạch liên tục tỏ ra tốt hơn so với cách tiêm một lượng lớn vào tĩnh mạch. Nguyên nhân có lẽ là vì phần lớn thuốc chưa kịp tác dụng lên tế bào ung thư trong máu đã bị phân bố rất nhanh ra ngoài vòng tuần hoàn ngay sau khi tiêm nhanh vào tĩnh mạch. Khi truyền tĩnh mạch liên tục, thuốc đạt được nồng độ tương đối hằng định trong huyết tương trong 8 - 24 giờ.

Cytarabin phân bố nhanh vào các mô và dịch cơ thể bao gồm gan, huyết tương, bạch cầu hạt ngoại vi. Sau khi tiêm tĩnh mạch,

cytarabin qua hàng rào máu - não không nhiều, nhưng vì hoạt tính deaminase trong dịch não tuy thấp nên nồng độ thuốc đạt được sau khi tiêm truyền tĩnh mạch chậm hoặc tiêm vào ống sống được duy trì lâu hơn trong dịch não tuy so với huyết tương. Khi tiêm dưới da hoặc tiêm truyền tĩnh mạch liên tục, nồng độ thuốc trong dịch não tuy cao hơn so với khi tiêm tĩnh mạch nhanh và bằng khoảng 40 - 60% nồng độ trong huyết tương. Cytarabin có tỷ lệ gắn protein khoảng 15%, thể tích phân bố khoảng 0,7 lít/kg và độ thanh thải toàn phần khoảng 40 ml/phút/kg. Thuốc qua được nhau thai, nhưng không rõ cytarabin và chất chuyển hóa có phân bố vào sữa mẹ hay không. Sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc mất nhanh khỏi huyết tương với nửa đời ban đầu khoảng 10 phút và nửa đời thải trừ pha cuối khoảng 1 - 3 giờ. Sau khi tiêm vào ống tuy sống, nửa đời trong dịch não tuy khoảng 2 giờ. Cytarabin bị chuyển hóa nhanh và rộng chủ yếu ở gan (nhưng cũng có chuyển hóa tại thận, niêm mạc tiêu hóa, bạch cầu hạt và một ít tại các mô khác) bởi cytidine deaminase thành chất chuyển hóa không hoạt tính Ara-U. Sau phân bố pha đầu, hơn 80% lượng thuốc trong huyết tương dưới dạng Ara-U. Trong dịch não tuy, vì nồng độ cytidine deaminase thấp nên chỉ một lượng nhỏ cytarabin bị chuyển thành Ara-U. Trong tế bào, cytarabin được chuyển hóa bởi deoxycytidin kinase và các nucleotide kinase khác thành cytarabin triphosphate (Ara-CTP) là dạng có hoạt tính. Ara-CTP sau đó bị bắt hold bởi pyrimidine nucleoside deaminase thành dẫn xuất uracil. Trong vòng 24 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh, tiêm bắp, tiêm dưới da, tiêm truyền tĩnh mạch liên tục hay tiêm vào ống tuy sống, khoảng 70 - 80% liều dùng được bài xuất qua nước tiểu, trong đó 90% dưới dạng chất chuyển hóa không hoạt tính Ara-U và khoảng 10% dưới dạng cytarabin không bị chuyển hóa.

Thuốc tiêm cytarabin trong liposom là một dạng bào chế giải phóng chậm được dùng theo đường tiêm vào ống tuy sống. Thuốc đạt nồng độ đỉnh dưới dạng tự do trong cả não thát và vùng tuy thát lung sau 5 giờ tiêm cytarabin trong liposom vào ống tuy sống vùng thát lung hoặc vùng ổ não thát. Sau khi dùng theo đường này, thuốc trong tuần hoàn chung hầu như không đáng kể vì tỷ lệ chuyển từ dịch não tuy sang huyết tương rất chậm. Cytarabin dạng hỗn dịch liposom tiêm vào trong ống tuy sống có nửa đời thải trừ pha cuối khoảng 100 - 263 giờ. Sau khi tiêm liều chuẩn 50 mg, nồng độ cytarabin duy trì ở mức độc tố bào trung bình 12 ngày, do đó nên tránh chọc dò tuy sống nhắc lại.

Chỉ định

Cytarabin, phối hợp với một số thuốc chống ung thư khác như thioguanine và doxorubicin hay daunorubicin, được chỉ định chủ yếu để điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy ở người lớn và trẻ em. Thuốc cũng được chỉ định cho các bệnh bạch cầu cấp khác (bệnh bạch cầu cấp dòng lympho và giai đoạn cấp của bệnh bạch cầu mạn dòng tủy). Tiêm trong ống tuy sống được dùng để phòng và điều trị bệnh bạch cầu màng não. Liều cao được chỉ định để điều trị một số trường hợp đặc biệt bệnh bạch cầu kháng thuốc với liều thông thường.

Dạng thuốc cytarabin trong liposom tiêm trong ống tuy sống được chỉ định điều trị u lympho màng não.

Chống chỉ định

Đối với những người bệnh mẫn cảm với các chế phẩm chứa cytarabin.

Không dùng cho người nhiễm khuẩn màng não hoạt động.

Thận trọng

Cytarabin là thuốc có độc tính cao và chỉ số điều trị hẹp. Đáp ứng điều trị thường đi kèm với độc tính. Phải dùng thuốc dưới sự giám sát của bác sĩ có kinh nghiệm trong việc sử dụng các thuốc chống ung thư. Chỉ bác sĩ có kinh nghiệm dùng các chất chống ung thư theo đường tiêm vào trong ống tuy sống mới được sử dụng dạng

thuốc trong liposom.

Cytarabin là một thuốc ức chế mạnh tủy xương, vì vậy, cần thận trọng đối với những người bệnh bị suy tủy từ trước do thuốc. Người bệnh dùng cytarabin phải được theo dõi chặt chẽ, đồng thời cần được kiểm tra số lượng bạch cầu và tiểu cầu hàng ngày trong thời gian điều trị. Sau khi các tế bào non đã hết ở máu ngoại vi, phải thường xuyên làm tủy đòn. Phải chuẩn bị sẵn phương tiện để xử trí ngay các tai biến có thể gây tử vong do suy tủy như nhiễm khuẩn do giảm bạch cầu hạt và rối loạn những yếu tố bảo vệ khác, như chảy máu thứ phát do giảm tiểu cầu.

Cytarabin có thể gây tăng acid uric huyết do hủy nhanh các tế bào ung thư. Phải giám sát acid uric huyết của người bệnh.

Định kì kiểm tra chức năng gan, thận trong quá trình điều trị bằng cytarabin. Giảm liều đối với người bệnh suy giảm chức năng gan. Khi điều trị liều cao, nguy cơ xuất hiện tác dụng phụ ở thận kinh trung ương sẽ cao đối với những người bệnh đã điều trị từ trước bằng hóa chất qua tiêm trong ống tủy sống hay đã được xạ trị; vì vậy không nên dùng quá liều 2 g/m^2 mỗi lần, tiêm truyền từ 1 đến 3 giờ, mỗi lần cách nhau 12 giờ, cho tới 12 lần.

Cần tránh điều trị cytarabin đồng thời với truyền bạch cầu hạt vì sẽ gây suy hô hấp nặng.

Không bao giờ được dùng các yếu tố tăng trưởng như GCSF (yếu tố kích thích tăng sinh dòng bạch cầu hạt) trước hay trong thời gian hóa trị liệu chống ung thư vì chúng kích thích tiêu diệt các tế bào ở người bệnh. Do đó, chỉ được dùng các yếu tố kích thích tăng sinh này sau khi kết thúc dùng thuốc chống ung thư.

Khi dùng dạng cytarabin trong liposom, người bệnh cần phải được thông báo trước về tác dụng không mong muốn có thể gặp phải bao gồm đau đầu, nôn, buồn nôn, sốt cũng như dấu hiệu và triệu chứng sờm của ngộ độc thần kinh. Nên dùng dexamethason đồng thời khi khởi đầu mỗi chu trình điều trị bằng cytarabin trong liposom. Bệnh nhân cần được hướng dẫn cách thông báo cho bác sĩ biết nếu xuất hiện triệu chứng ngộ độc thần kinh hoặc nếu không dung nạp dexamethason theo đường uống. Bệnh nhân dùng cytarabin trong liposom tiêm trong ống tủy sống cần được giám sát chặt chẽ. Nếu độc tính trên thần kinh xuất hiện, cần giảm liều hoặc ngừng trị liệu. Mặc dù khi dùng theo đường tiêm trong ống tủy sống, dạng cytarabin trong tuần hoàn chung rất thấp nhưng khả năng độc với hệ tạo máu bao gồm giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu vẫn có thể xảy ra, vì thế bệnh nhân cần được theo dõi độc tính trên hệ tạo máu trong suốt quá trình điều trị bằng đường dùng này.

Thời kỳ mang thai

Cytarabin rất độc cho thai trong 3 tháng đầu thai kỳ, vì vậy được chỉ định nghiêm ngặt sau khi đã cân nhắc cẩn thận giữa lợi ích cho mẹ và nguy cơ đối với con. Phụ nữ trong độ tuổi sinh nở cần được cảnh báo tránh mang thai trong thời gian dùng thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có dữ liệu tin cậy về lượng cytarabin trong sữa mẹ. Tuy nhiên do độc tính cao, không nên cho con bú trong thời gian đang điều trị bằng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Phản ứng không mong muốn đối với cytarabin phụ thuộc vào liều lượng và liệu trình điều trị. Tác dụng không mong muốn chủ yếu của cytarabin là độc tính trên hệ tạo máu do ức chế tủy, phổ biến nhất là giảm bạch cầu thường xuất hiện sau 5 - 10 ngày sau dùng thuốc. Độc tính trên thần kinh và đường tiêu hóa thường nặng, đôi khi đe dọa tính mạng khi dùng liều cao.

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: Sốt.

Máu: Thiếu máu, bệnh nguyên hồng cầu không lò, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Hệ thần kinh trung ương: Liệt 2 chi dưới khi tiêm vào trong ống tủy sống, viêm dây thần kinh, chóng mặt, kích động, trầm cảm, lo âu. Tiêu hóa: Biếng ăn, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng, khó nuốt, trĩ, viêm niêm mạc.

Da: Ban đỏ, phát ban, ngứa, viêm mạch, rụng tóc.

Tim mạch: Viêm tĩnh mạch huyết khối, chậm nhịp tim, ngất.

Thần kinh cơ và xương: Yếu cơ, dáng đi bất thường, đau chi, run, giảm phản xạ, đau khớp, cứng cổ, bệnh thần kinh ngoại vi.

Tiết niệu: Nhiễm trùng đường tiêu, tiêu tiện không tự chủ được, bí tiểu.

Nội tiết và chuyển hóa: Mắt nước, giảm kali, tăng đường huyết.

Gan: Những phản ứng gan hồi phục, tăng các transaminase.

Mắt: Viêm kết mạc xuất huyết hồi phục, nhìn mờ.

Hô hấp: Khó thở, ho.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Đau đầu.

Thần kinh trung ương: Viêm dây thần kinh.

Với liều cao: Hội chứng tiểu não, thay đổi nhân cách, ngủ gà và hôn mê. Co giật sau khi tiêm vào trong ống tủy sống.

Cơ xương: Đau cơ.

Tim mạch: Viêm màng ngoài tim.

Da: Viêm mô dưới da ở chỗ tiêm, loét da, mày đay.

Bộ phận khác: Nhiễm khuẩn huyết, viêm phổi.

Viêm tụy cấp đã được ghi nhận ở những người bệnh đã được điều trị bằng L-asparaginase trước khi dùng cytarabin.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Quan trọng nhất là xử lý vấn đề suy tủy: Các biện pháp tích cực có thể cần thiết để chống nhiễm khuẩn và xuất huyết. Có thể cần truyền các sản phẩm của máu, truyền tiểu cầu để tránh giảm tiểu cầu gây xuất huyết.

Tiêm truyền liên tục cytarabin sẽ giảm bớt tác dụng phụ ở đường tiêu hóa so với tiêm tĩnh mạch. Nên dùng các corticosteroid tại chỗ để dự phòng viêm kết mạc xuất huyết, ví dụ dùng dexamethason 1% nhỏ mắt, mỗi 6 giờ nhỏ 1 - 2 giọt trong 2 - 7 ngày sau khi kết thúc điều trị bằng cytarabin. Có thể dùng GCSF (yếu tố kích thích tăng sinh dòng bạch cầu hạt) nhưng chỉ được dùng sau khi kết thúc hóa trị liệu.

Đối với rụng tóc: Dùng garô da đầu, chườm đá lạnh để giảm nồng độ thuốc chống ung thư tới mức tối thiểu tại da đầu. Song phương pháp ít được sử dụng.

Có thể tránh hiện tượng tăng acid uric thứ phát do hội chứng ly giải u ở những người bệnh bị bệnh bạch cầu hoặc u lympho bằng cách thêm allopurinol vào phác đồ điều trị và uống nước đầy đủ nếu cần, có thể kiềm hóa nước tiểu.

Liều lượng và cách dùng

Có thể dùng cytarabin theo đường tiêm tĩnh mạch, truyền tĩnh mạch liên tục hay cách quãng, tiêm dưới da hoặc tiêm trong ống tủy sống. Liều lượng dựa vào đáp ứng và dung nạp của từng người bệnh.

Điều trị bạch cầu cấp dòng tủy: Điều trị cầm ứng để thuỷ phân bạch cầu cấp ở người lớn và trẻ em: Liều đơn trị liệu dạng thuốc thông thường: Truyền liên tục 6 mg/kg/ngày hoặc 200 mg/m²/ngày, trong 5 ngày, các đợt điều trị cách nhau 2 tuần. Khi điều trị kết hợp với thuốc khác, có thể truyền liên tục 2 - 6 mg/kg/ngày (100 - 200 mg/m²/ngày) hoặc chia thành 2 - 3 liều tiêm hay truyền tĩnh mạch, điều trị trong 5 - 10 ngày hay hàng ngày cho tới khi bệnh thuỷ phân. Liều duy trì, mặc dù có thay đổi, nhưng thường tiêm bắp hay dưới da một liều 1 - 1,5 mg/kg cách nhau 1 - 4 tuần. Hoặc có thể mỗi tháng tiêm tĩnh mạch hay truyền liên tục 1 - 6 mg/kg hoặc 70 - 200 mg/m²/ngày trong 2 - 5 ngày.

Điều trị u lympho không Hodgkin tro thuốc: Dùng liều cao dạng

cytarabin thông thường. Một phác đồ hay dùng là 2 - 3 g/m² tiêm truyền tĩnh mạch trong 1 - 3 giờ, cách 12 giờ một lần truyền, trong 2 đến 6 ngày (nghĩa là từ 4 - 12 liều). Dùng cytarabin liều cao phải rất cẩn thận và phải do thầy thuốc quen dùng phương pháp này.

Điều trị bệnh bạch cầu màng não và ung thư màng não: Tiêm trong ống tuy sống dạng cytarabin thông thường với liều phô biến là 30 mg/m² một lần, cách nhau 4 ngày, cho tới khi dịch não tủy trở lại bình thường thì bổ sung thêm 1 liều. Để tiêm trong ống tuy sống không dùng dung môi có benzyl-alcol.

Điều trị u lympho màng não dùng dạng cytarabin trong liposom tiêm trong ống tuy sống: tiêm chậm trực tiếp vào khoang não thất hoặc chọc tuy sống vùng thất lung (1 đến 5 phút), điều trị cảm ứng 50 mg/lần, cách nhau 14 ngày, dùng 2 liều (tuần 1 và 3). Điều trị cùng cõi: 3 liều, mỗi liều cách nhau 14 ngày (tuần 5, 7 và 9), sau đó thêm 1 liều vào tuần 13. Điều trị duy trì: 4 liều, mỗi liều cách nhau 28 ngày (tuần 17, 21, 25 và 29). Khi thấy xuất hiện độc tính trên thần kinh liên quan đến thuốc, giảm liều xuống 25 mg. Ngừng dùng thuốc nếu độc tính vẫn còn. Bệnh nhân nên dùng dexamethason với liều 4 mg/lần, 2 lần/ngày (uống hoặc tiêm tĩnh mạch) khi bắt đầu một chu trình điều trị bằng cytarabin trong liposom. Sau khi tiêm trong tuy sống, người bệnh nên nằm yên khoảng 1 giờ.

Có thể không cần phải giảm liều ở những người bệnh bị giảm chức năng thận nhưng nên giảm liều đối với người suy gan. Một số hướng dẫn gợi ý, nếu có tăng transaminase hoặc bilirubin > 2 mg/dl nên giảm liều xuống một nửa, sau đó nếu hết biểu hiện độc tính trên gan có thể tăng liều lên.

Trong thời gian điều trị cần theo dõi số lượng bạch cầu và tiểu cầu. Nên ngưng thuốc nếu số lượng đó bị giảm nhanh hoặc giảm tối mức quá thấp (dưới 1 000/mm³ đối với bạch cầu đa nhân trung tính và dưới 50 000/mm³ đối với tiểu cầu).

Cách pha chế và sử dụng thuốc:

Dạng cytarabin thông thường: Có thể tiêm tĩnh mạch nhanh, truyền tĩnh mạch liên tục, tiêm dưới da hoặc tiêm trong ống tuy sống. Thuốc cũng có thể tiêm bắp hoặc tiêm truyền dưới da liên tục. Để tiêm tĩnh mạch, tiêm trong ống tuy sống, tiêm dưới da hoặc truyền tĩnh mạch, thuốc tiêm cytarabin dạng thông thường có thể pha loãng trong dung dịch tiêm tĩnh mạch như nước cất tiêm, dung dịch glucose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9%. Chỉ các chế phẩm không có chất bảo quản của dạng cytarabin thông thường mới được tiêm trong ống tuy sống. Dạng cytarabin thông thường có alcol benzylic chỉ được tiêm tĩnh mạch hoặc dưới da. Bột tiệt trùng cytarabin thông thường sau khi pha trong nước cất tiêm vô khuẩn có 0,945% alcol benzylic có thể dùng để tiêm tĩnh mạch hoặc dưới da. Bột tiệt trùng thường được pha bằng cách thêm 5 ml dung môi vào lọ chứa 100 mg (20 mg/ml), hoặc 10 ml dung môi vào lọ chứa 500 mg (50 mg/ml), hoặc 10 ml dung môi vào lọ chứa 1 g (100 mg/ml), hoặc 20 ml dung môi vào lọ chứa 2 g (100 mg/ml). Liều cần thiết của dung dịch đã pha có thể tiêm tĩnh mạch hoặc có thể pha loãng tiếp với glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền tĩnh mạch. Thuốc pha trong dung môi có alcol benzylic không được tiêm trong ống tuy sống, không được dùng cho trẻ sơ sinh và không được dùng cho chê độ dùng liều cao. Cytarabin thường được tiêm trong ống tuy sống 5 - 15 ml, sau khi đã rút ra một thể tích tương đương dịch não tủy.

Dạng cytarabin trong liposom chỉ được tiêm trong ống tuy sống. Để tiêm vào trong ống tuy sống, dùng chính dạng cytarabin liposom có trên thị trường, không cần mà cũng không khuyến cáo pha hoặc hòa loãng. Dạng thuốc này không được có chất bảo quản. Những tiêu phân cytarabin có tỷ trọng lớn hơn dung môi nên có thể lắng đọng sau một thời gian. Các lọ thuốc tiêm cytarabin liposom cần để ở nhiệt độ phòng. Ngay trước khi rút thuốc khỏi lọ để dùng, lắc nhẹ hoặc lật ngược lọ thuốc để tạo

thành hỗn dịch đồng nhất. Không được lắc mạnh. Thuốc tiêm cytarabin liposom khá đặc, phải đi găng tay và thao tác cẩn thận. Nếu hỗn dịch cytarabin liposom tiếp xúc vào da, cần rửa ngay bằng xà phòng và nước; nếu tiếp xúc với niêm mạc, phải rửa thật sạch bằng nhiều nước. Thuốc tiêm cytarabin liposom chỉ được hút khói lọ ngay trước khi dùng trong vòng 4 giờ. Bỏ phần thuốc thừa không dùng đến và phải xử lý thích hợp. Không được trộn lẫn thuốc cytarabin liposom với bất cứ thuốc nào khác. Cytarabin liposom phải được tiêm trực tiếp vào dịch não tủy qua ống não thất hoặc tiêm trực tiếp qua vùng thất lung vào trong ống tuy sống. Cần tiêm chậm trong 1 - 5 phút. Sau khi người bệnh được tiêm thuốc vào trong ống tuy sống vùng thất lung, thầy thuốc cần theo dõi các phản ứng không mong muốn của thuốc.

Cytarabin không độc đối với mô, vì vậy nếu lỡ tiêm ra ngoài mạch sẽ không nguy hiểm và không cần phải xử lý.

Tương tác thuốc

Khi 2 hay nhiều thuốc gây suy tủy (bao gồm cả chiếu tia) dùng đồng thời hoặc dùng liên tiếp với cytarabin, có thể xảy ra hiệp đồng, thuốc gây suy tủy mạnh hơn, do đó cần giảm liều cytarabin. Có trường hợp dùng đồng thời cyclophosphamid với cytarabin liều cao để chuẩn bị ghép tủy đã gây tăng bệnh cơ tim dẫn đến tử vong. Sử dụng cytarabin 48 giờ trước hoặc 10 phút sau khi bắt đầu điều trị bằng methotrexat có thể gây tác dụng hiệp đồng, tuy nhiên chưa có kết luận chắc chắn và cần phải điều chỉnh liều dựa vào theo dõi thường qui về huyết học.

Khi dùng đồng thời, fludarabin làm tăng nồng độ cytarabin trong tế bào.

Tránh dùng đồng thời các chất gây độc tế bào với clozapin vì làm tăng nguy cơ mất bạch cầu hạt.

Nên cẩn thận khi dùng cytarabin cùng với một vaccin, đặc biệt là với vắc xin virus sống vì cytarabin có thể làm suy giảm các cơ chế phòng vệ bình thường của cơ thể và sẽ làm giảm đáp ứng của kháng thể ở người bệnh đối với vắc xin. Khi bệnh bạch cầu đã thuyên giảm chỉ nên tiêm chủng vắc xin sống ít nhất 3 tháng sau đợt điều trị hóa chất lần cuối.

Cytarabin tương tác với gentamicin. Nghiên cứu trên những người bệnh đang dùng cytarabin và phải điều trị nhiễm khuẩn *K. pneumoniae* bằng gentamicin cho thấy thiếu sự đáp ứng điều trị nhanh chóng và do đó cần phải đánh giá lại hiệu quả của kháng sinh.

Trong khi điều trị với fluorocytosin, cytarabin ức chế tác dụng của thuốc này do làm giảm nồng độ trong huyết tương của fluorocytosin. Các chất gây độc tế bào, trong đó có cytarabin làm giảm hấp thu qua đường tiêu hóa của digoxin. Nguyên nhân có thể là do các hóa chất chống ung thư tạm thời phá hủy niêm mạc ruột. Cần giám sát nồng độ digoxin trên những bệnh nhân dùng hóa trị liệu. Nên sử dụng digoxin dưới dạng viên nang chứa dịch lỏng hoặc elixir để giảm thiểu tương tác này vì thuốc sẽ được hấp thu tốt hơn. Các chất gây độc tế bào cũng có thể làm giảm hấp thu phenytoin.

Độ ổn định và bảo quản

Các lọ bột cytarabin thông thường được bảo quản tránh ánh sáng ở nhiệt độ phòng 15 - 30 °C, tốt hơn là 25 °C. Dung dịch đã pha trong nước cất tiêm vô khuẩn có 0,945% alcol benzylic chứa 20, 50 hoặc 100 mg/ml ở pH khoảng 5 có thể bảo quản ở nhiệt độ phòng tối 48 giờ, nếu thấy có hiện tượng như sương mù thì không được dùng.

Thuốc tiêm liposom được bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8 °C, tránh để đông lạnh và rung lắc mạnh. Thuốc tiêm liposom không chứa chất bảo quản nên dùng trong vòng 4 giờ sau khi rút thuốc khỏi lọ và không nên trộn lẫn với bất kỳ dạng thuốc nào.

Tương kỵ

Mặc dù trong y văn đã ghi cytarabin tương kỵ với dung dịch

fluorouracil và methotrexat nhưng một số nghiên cứu cho thấy cytarabin vẫn bền vững trong vài giờ khi hòa lẫn với methotrexat.

Quá liều và xử trí

Không có thuốc giải độc khi dùng quá liều cytarabin. Truyền tĩnh mạch 12 liều, mỗi liều 4,5 g/m², trong 1 giờ cách nhau 12 giờ, gây độc quá mức không hồi phục cho hệ thần kinh trung ương và chết. Dùng các liều đơn lên tới 3 g/m² tiêm tĩnh mạch nhanh không gây độc rõ rệt.

Để xử lý trường hợp quá liều và nhiễm độc cytarabin, cần phải ngừng điều trị, sau đó giải quyết vấn đề suy tụy bao gồm truyền máu toàn phần hay truyền tiểu cầu và điều trị bằng kháng sinh.

Thông tin về ngộ độc cấp cytarabin trong liposom còn rất hạn chế. Đã có trường hợp bệnh nhân bị tử vong sau 36 giờ dùng liều 125 mg đồng thời với xạ trị và trước đó được dùng methotrexat tiêm vào não thất. Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho cytarabin trong liposom cũng như cytarabin được giải phóng ở dạng tự do. Trong trường hợp quá liều cytarabin tự do dùng theo đường tiêm trong ống tuy sống cần luân chuyển dịch não tụy bằng nước muối sinh lý đăng trưng. Nên cân nhắc phương pháp này khi quá liều cytarabin dạng hỗn dịch liposom. Chủ yếu là điều trị hỗ trợ và duy trì chức năng sống cho người bệnh.

Thông tin qui chế

Cytarabin 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

Alexan.

DACARBAZIN

Tên chung quốc tế: Dacarbazine.

Mã ATC: L01AX04.

Loại thuốc: Chống ung thư

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ 100 mg, 200 mg, 500 mg dacarbazin để tiêm tĩnh mạch.

Được lý và cơ chế tác dụng

Dacarbazin là dimethyltriazen-imidazol-carboxamid (DTIC) có tác dụng chống ung thư. Thuốc đã từng được coi là một chất chống chuyển hóa, tác dụng bằng cách ức chế chuyển hóa purin và tổng hợp acid nucleic. Trong cơ thể, dacarbazin được chuyển hóa mạnh bởi hệ thống cytochrom P₄₅₀ ở gan, nhờ phản ứng khử methyl. Sau đó dẫn xuất monomethyl tự tách ra thành 5-aminoimidazol-4-carboxamid (AIC) và một hợp chất trung gian, có lẽ là diazomethan, chất này phân giải để tạo ra ion methyl carbonium. Ion này gắn vào các nhóm ái nhân trên acid nucleic và các đại phân tử khác; như vậy tác động như một tác nhân alkyl hóa. Vị trí 7 của guanin trên DNA đặc biệt dễ bị alkyl hóa.

Dacarbazin được coi là một tác nhân alkyl hóa, gây cản trở sự tổng hợp DNA, RNA và protein. Nhìn chung, thuốc có tác dụng mạnh nhất là ức chế tổng hợp RNA. Dacarbazin diệt các tế bào một cách chậm chạp và không thấy có tác dụng giảm miễn dịch ở người.

Được động học

Dacarbazin ít được hấp thu bởi óc tiêu hóa. Sau khi được tiêm tĩnh mạch, thuốc nhanh chóng được phân bố, nửa đời huyết tương ban đầu là khoảng 20 phút, nửa đời sau cùng là khoảng 5 giờ. Thể tích phân bố lớn hơn lượng nước của cơ thể cho thấy thuốc có ở một số mô, có thể chủ yếu là ở gan. Chỉ có 5% thuốc gắn vào

protein huyết tương. Dacarbazin qua được hàng rào máu - não với mức độ nhất định; nồng độ trong dịch não tuy bằng khoảng 14% nồng độ ở huyết tương. Dacarbazin bị chuyển hóa mạnh ở gan nhờ các isoenzym CYP1A2 và CYP2E1 của cytochrom P₄₅₀ (và có thể bởi cả CYP1A1 của mô) thành chất chuyển hóa có hoạt tính 5-(3-methyl-1-triazeno)imidazol-4-carboxamid (MTIC) rồi chất này tự phân giải thành chất chuyển hóa chính là 5-aminoimidazol-4-carboxamid (AIC). Sáu giờ sau khi tiêm, 40% lượng thuốc được đào thải qua nước tiểu, trong đó một nửa ở dạng không biến đổi. Thuốc được thanh thải khỏi huyết tương theo 2 pha; ở người có chức năng thận bình thường nửa đời của pha đầu là khoảng 19 phút, của pha cuối là 5 giờ. Ở người bệnh bị bệnh gan hoặc bệnh thận, nửa đời của thuốc bị kéo dài (tương ứng là 55 phút và 7,2 giờ). Không biết rõ dacarbazin có vào nhau thai hoặc bài tiết qua sữa hay không.

Chỉ định

Dacarbazin được chỉ định dùng đơn độc trong điều trị ung thư hắc tố di căn, các ung thư mô liên kết (sarcom) và dùng phối hợp với các thuốc trị ung thư khác trong các ung thư biểu mô đại trực tràng, buồng trứng, vú, phổi, tinh hoàn, một số u đặc ở trẻ em, bệnh Hodgkin, u nguyên bào thần kinh, sarcom Kaposi và một số ung thư khác.

Chóng chỉ định

Có tiền sử quá mẫn với dacarbazin này.

Phụ nữ mang thai hoặc sắp có thai, người mẹ cho con bú, người đã bị suy tụy nặng.

Thận trọng

Thuốc ra ngoài mạch khi tiêm tĩnh mạch có thể gây tổn thương mô và rất đau. Đau tại chỗ, cảm giác rát bỏng và kích ứng da ở nơi tiêm có thể dịu đi nếu được chườm nóng tại chỗ.

Tránh tiếp xúc với da và mắt khi dùng dacarbazin.

Thời kỳ mang thai

Khi dùng cho động vật, thuốc này gây ung thư biểu mô và quái thai, nhưng chưa có thông báo nào mô tả dùng dacarbazin gây ung thư hoặc quái thai trên người.

Tiếp xúc nghề nghiệp của phụ nữ đối với tác nhân chống ung thư trong khi mang thai có thể gây nguy hiểm cho thai nhi.

Nên dùng thuốc tránh thai trong khi điều trị và một tháng sau khi kết thúc điều trị.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có dữ liệu. Tuy vậy trong thời gian điều trị với thuốc chống ung thư nên ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Suy tụy trước đây được coi là tác dụng phụ nghiêm trọng nhất. Nhưng thực tế suy tụy nghiêm trọng ít gặp ở những liều được khuyến cáo (điều trị 5 ngày với 200 - 300 mg/m²/ngày). Suy tụy là tác dụng phụ nặng, đôi khi nguy hiểm đến tính mạng. Vì thế khi điều trị bằng dacarbazin cần liên tục kiểm tra công thức máu. Số lượng bạch cầu xuống thấp nhất thường vào khoảng 3 tuần sau khi bắt đầu điều trị.

Hoại tử gan gây tử vong cùng với tắc nghẽn huyết khối ồ ạt các tĩnh mạch nhỏ và trung bình ở một số người bệnh. Đây là tác dụng phụ rất nghiêm trọng. Transaminase tăng cao gấp ít nhất ở khoảng 50% số người bệnh. Nguy cơ độc tính trên gan gây chết người (ước tính khoảng 0,01%) cần được quan tâm đầy đủ khi điều trị.

Chán ăn, buồn nôn và nôn là các phản ứng phụ thường gặp nhất, chiếm hơn 90% số người bệnh, thường gặp khi bắt đầu điều trị, nhưng có thể giảm mức độ sau những ngày đầu.

Thường gặp, ADR > 1/100

Máu: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu (thường xuất hiện 2 - 4 tuần sau liều cuối cùng).

Tiêu hóa: Chán ăn, buồn nôn, nôn.

Tác dụng khác: Đau ở chỗ tiêm tĩnh mạch.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Tình trạng giống như cúm (sốt, đau cơ).

Da: Ngoại ban, ban đỏ.

Cơ: Liệt nhẹ mặt.

Tác dụng khác: Rụng tóc.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản vệ.

Máu: Thiếu máu.

Tiêu hóa: Ỉa chảy.

Da: Nhạy cảm ánh sáng.

Thần kinh: Loạn cảm, lú lẫn, nhìn mờ, co giật, nhức đầu.

Gan (nguy kịch): Nhiễm độc gan gây chết người là hậu quả của huyết khối tắc tĩnh mạch gan và hoại tử tế bào gan.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu người bệnh không ăn không uống quá nhiều trong khoảng 4 - 6 giờ trước khi điều trị, có thể giảm mức độ buồn nôn và nôn. Các thuốc chống nôn cũng có tác dụng tốt nếu được dùng trước khi tiêm dacarbazin. Tình trạng giống cúm thường xảy ra 1 tuần sau liều đơn dacarbazin, thường kéo dài 1 - 3 tuần và có thể trở lại sau lần điều trị tiếp bằng dacarbazin.

Liều lượng và cách dùng

Chỉ được dùng dacarbazin cho bệnh nhân nằm viện, dưới sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa có kinh nghiệm về hóa trị liệu ung thư và được dõi sát sao về chức năng tạo máu. Liều dùng dựa trên đáp ứng lâm sàng và dung nạp thuốc của bệnh nhân nhằm thu được hiệu quả điều trị tối ưu với tác dụng phụ ít nhất. Cần chú ý phòng và điều trị chứng nôn cấp và muộn cho bệnh nhân.

Dacarbazin được dùng theo đường tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch. Dacarbazin để tiêm phải được chuẩn bị trong điều kiện vô khuẩn, và khi tiêm cho người bệnh phải do những người đã được huấn luyện kỹ thực hiện. Khi thuốc rót ra ngoài, kỹ thuật viên cần đi găng tay lau chùi sạch thuốc bị rơi vãi bằng bọt biển, vứt bọt biển vào túi chất dẻo và rửa bằng nước nhiều lần vùng rơi vãi thuốc. Các túi bằng chất dẻo đựng bọt biển cần hàn kín rồi đem đốt đi và đồng thời hủy các bao tay. Trường hợp truyền thuốc ra ngoài mạch, thường đau và có nguy cơ hoại tử, cần ngừng truyền ngay lập tức và tiếp tục truyền qua tĩnh mạch khác.

Dacarbazin 100 mg/lọ được pha với 9,9 ml nước cất pha tiêm; dacarbazin 200 mg/lọ được pha với 19,7 ml nước cất pha tiêm để được dung dịch có 10 mg/ml dacarbazin có pH 3,0 đến 4,0. Liều tính toán từ dung dịch này được hút vào borm tiêm rồi tiêm tĩnh mạch trong vòng 1 - 2 phút. Có thể pha loãng tiếp dung dịch này bằng dung dịch glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để truyền tĩnh mạch trong vòng 15 - 30 phút để đỡ đau hơn.

Điều trị ung thư ác tính: Liều thường dùng: Truyền tĩnh mạch 2 - 4,5 mg/kg/ngày, trong 10 ngày. Có thể nhắc lại cứ 4 tuần 1 đợt. Một cách dùng khác là theo liều 250 mg/m² diện tích cơ thể/ngày, Truyền tĩnh mạch trong 5 ngày, có thể nhắc lại cứ 3 tuần 1 đợt. Liều dùng cho trẻ em: chưa được xác định. Có thể truyền dacarbazin vào động mạch vùng có u để làm tăng nồng độ thuốc được đưa trực tiếp đến khối u.

Điều trị bệnh Hodgkin: Dùng kết hợp dacarbazin với các thuốc trị ung thư khác: Với người lớn: Truyền tĩnh mạch liều 150 mg/m² diện tích cơ thể/ngày, trong 5 ngày, có thể nhắc lại cứ 4 tuần 1 đợt; hoặc truyền tĩnh mạch 375 mg/m² diện tích cơ thể/ngày, vào ngày thứ nhất khi dùng kết hợp với thuốc khác, cứ 15 ngày nhắc lại 1 lần.

Điều trị sarcom mô mềm: 250 mg/m²/ngày (thường kết hợp với doxorubicin) trong 5 ngày; cứ mỗi 3 tuần nhắc lại 1 đợt.

Tương tác thuốc

Các chất gây cảm ứng enzym gan như barbiturat, rifampicin, phenytoin có thể thúc đẩy sự hoạt hóa dacarbazin thành aminoimidazol - carboxamid. Dacarbazin ức chế xanthin oxidase và có khả năng hoạt hóa các thuốc như mercaptopurin, azathioprin, allopurinol. Dacarbazin có thể gây hại cho đáp ứng miễn dịch đối với vắc xin và tăng các tác dụng không mong muốn của vắc xin. Người bệnh dùng dacarbazin không nên tiêm chung các vắc xin sống.

Dacarbazin có thể làm giảm tác dụng của levodopa.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản các ống thuốc bột được 3 năm trong điều kiện nhiệt độ 2 - 8 °C và tránh ánh sáng.

Dung dịch 10 mg/ml trong nước cất tiêm vô trùng bảo quản ở 4 °C ổn định được 72 giờ; ở nhiệt độ phòng bình thường ổn định được 8 giờ.

Dung dịch được pha loãng từ dung dịch 10 mg/ml với glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% ổn định tới 24 giờ nếu được bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8 °C hoặc tới 8 giờ ở nhiệt độ phòng, có độ chiếu sáng bình thường.

Tương kỵ

Dacarbazin tương kỵ với hydrocortison natri succinat, nhưng không tương kỵ với hydrocortison natri phosphat.

Dung dịch dacarbazin đậm đặc (25 mg/ml) tương kỵ với heparin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Suy tủy xương và các tác dụng trên hệ tiêu hóa như buồn nôn, nôn, ỉa chảy có thể xảy ra.

Xử trí: Ngừng dùng dacarbazin và truyền máu đối với suy tủy xương.

Thông tin qui chế

Dacarbazin 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.

DACTINOMYCIN

Tên chung quốc tế: Dactinomycin.

Mã ATC: L01DA01.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư (thuộc nhóm kháng sinh chống ung thư).

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột pha tiêm: 500 microgam dactinomycin để hòa tan trong 1,1 ml nước vô khuẩn để tiêm không có các chất bảo quản.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dactinomycin là một thuốc chống ung thư. Thuốc ức chế tăng sinh tế bào bằng cách tạo nên phức hợp vững bền với DNA và gây cản trở tổng hợp RNA phụ thuộc DNA. Tổng hợp protein và DNA cũng bị ức chế nhưng cần phải có nồng độ dactinomycin cao hơn so với ức chế tổng hợp RNA. Thuốc có thể tăng cường tác dụng độc tế bào của liệu pháp tia xạ. Dactinomycin cũng có tác dụng ức chế miễn dịch và cũng có một số hoạt tính làm giảm calci huyết tương tự như plicamycin.

Dactinomycin ức chế nhanh tăng sinh tế bào bình thường và tế bào ung thư và là một trong số những thuốc chống ung thư mạnh nhất

được biết. Trên động vật thực nghiệm, tuyến ức, lách, và các tổ chức bạch mạch khác teo nhỏ.

Dược động học

Dactinomycin được hấp thu kém ở đường tiêu hóa. Thuốc rất kích ứng nên phải tiêm tĩnh mạch. Sau khi tiêm tĩnh mạch, dactinomycin phân bố nhanh vào các mô, có nồng độ cao ở tủy xương và các tế bào có nhân, bao gồm cả bạch cầu hạt và lymphocyt.

Sau khi tiêm tĩnh mạch, nồng độ thuốc trong huyết tương giảm nhanh trong giờ đầu nhưng sau đó giảm chậm, nửa đời huyết tương cuối cùng vào khoảng 36 giờ. Thuốc ít bị chuyển hoá và bài tiết chậm vào nước tiểu và mật. Thuốc không qua hàng rào máu - não nhưng có lê qua nhau thai. Khoảng 30% liều thuốc đào thải vào nước tiểu và phân trong 9 ngày; thuốc đào thải vào nước tiểu chủ yếu dưới dạng không đổi. Chưa biết thuốc có vào sữa mẹ hay không.

Chỉ định

Dactinomycin được chỉ định dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc khác trong phác đồ đa hóa trị liệu, phối hợp với phẫu thuật và/hoặc xạ trị để điều trị các u lá nuôi thời kỳ thai nghén ở nữ (ung thư nhau, u tuyến màng đệm), u Wilms, sarcom Kaposi, sarcom Ewing và sarcom mô mềm ở trẻ em (sarcom cơ vân), carcinom tinh hoàn không phải u tính giai đoạn muộn.

Chống chỉ định

Chống chỉ định dùng dactinomycin ở người mắc thủy đậu, zona vì có thể xảy ra bệnh toàn thân nặng, thậm chí tử vong. Không nên dùng cho trẻ em dưới 6 tháng tuổi vì rất nhạy cảm với độc tính của dactinomycin (bệnh viêm tắc tĩnh mạch gan có thể gây tử vong, đặc biệt ở trẻ em dưới 4 tuổi). Chống chỉ định dùng dactinomycin cho người mẫn cảm với thuốc hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Thuốc chỉ được dùng dưới sự giám sát thường xuyên của thầy thuốc có kinh nghiệm trong liệu pháp dùng các thuốc độc tế bào, vì dactinomycin là thuốc rất độc, có chỉ số điều trị thấp.

Phải hết sức thận trọng để tránh thuốc thoát mạch khi tiêm, cho nên thường dùng cách cho qua một ống thông để truyền tĩnh mạch chảy nhanh.

Phải đếm số lượng tiểu cầu và bạch cầu hàng ngày để phát hiện suy tụy; nếu một trong hai số lượng đó giảm nhiều, phải ngừng thuốc cho tới khi phục hồi lại.

Cần thông báo cho người bệnh phải đến thầy thuốc khi thấy sốt 38 °C hoặc hơn, và phải tránh xa người mắc bệnh cúm hoặc cảm lạnh (nguy cơ nhiễm khuẩn tăng).

Phải tăng cường chăm sóc miệng để giảm thiểu tác dụng viêm miệng.

Phải dùng dactinomycin thận trọng khi phối hợp với xạ trị vì hay có hồng ban sớm ở vùng da lành, niêm mạc miệng, họng; vùng chiếu tia xâm màu, phù, bong da, phồng nước đôi khi hoại tử. Viêm miệng, viêm lưỡi, đặc biệt thận trọng trong 2 tháng đầu sau xa trị ở vùng bên phải để điều trị u Wilms vì đã có gan to, tăng AST (SGOT), cỗ trướng ở một số người bệnh.

Thận trọng khi dùng dactinomycin cho người cao tuổi vì có nguy cơ lớn bị suy tụy. Người cao tuổi thường có chức năng gan, thận kém nên phải hết sức thận trọng.

Dactinomycin có thể gây ung thư thứ phát: Bệnh bạch cầu đã gặp ở người điều trị bằng xạ trị phối hợp với thuốc chống ung thư như dactinomycin.

Thời kỳ mang thai

Có nguy cơ sinh quái thai do độc tính của thuốc, đặc biệt trong 3

tháng đầu của thai kỳ. Trong khi mang thai, chỉ dùng hóa liệu pháp chống ung thư khi có chỉ định thật sự cần thiết, sau khi đã cân nhắc kỹ giữa nguy cơ cho thai nhi và lợi ích cho người mẹ.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có thông báo nào nói về dactinomycin dùng trong thời gian cho con bú ở người hoặc lượng thuốc bài tiết vào sữa mẹ, nếu có; tuy rằng trọng lượng phân tử tương đối cao của thuốc (khoảng 1 255) có thể ngăn cản thuốc bài tiết vào sữa, song phụ nữ dùng thuốc vẫn không được cho con bú vì nguy cơ tiềm năng tác dụng phụ rất nặng cho con.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn của thuốc chống ung thư thông thường gồm buồn nôn và nôn, thường qua một cơ chế trung ương, và đôi khi rất nặng. Buồn nôn và nôn thường xảy ra vài giờ sau khi dùng thuốc và có thể kéo dài tới 24 giờ. Tuy nhiên, nhiều ADR của dactinomycin là do tác dụng kéo dài của thuốc. Đặc tính huyết học là một trong những tác dụng không mong muốn chính, làm hạn chế liều dùng của dactinomycin và thường xảy ra từ 1 đến 7 ngày sau khi hoàn thành một liệu trình dactinomycin.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Huyết học: Giảm số lượng tiểu cầu.

Toàn thân: Mệt mỏi, khó chịu.

Tại chỗ: Đau và đỏ ở vùng tiêm.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu.

Tiêu hóa: Chán ăn, viêm miệng, viêm môi, viêm lưỡi, ỉa chảy.

Da: Rụng tóc, loét và hoại tử nếu thoát mạch.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Gan: Gan to, cỗ trướng, tăng nồng độ AST (SGOT) huyết thanh, viêm gan.

Phản ứng dạng phản vệ.

Tác dụng khác: Đau cơ, giảm calci huyết, li bì, sốt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Thuốc chống nôn có thể có hiệu quả để phòng hoặc điều trị buồn nôn và nôn. Nếu xuất hiện viêm miệng, ỉa chảy khi dùng dactinomycin, đặc biệt khi phối hợp với các thuốc chống ung thư khác, phải ngừng thuốc cho tới khi hết các triệu chứng trên. Phải tăng cường vệ sinh răng miệng để giảm thiểu tác dụng viêm miệng. ADR nghiêm trọng và phổ biến nhất là ứ chẽ tủy xương và ứ chẽ miến dịch. Người bệnh có thể có nguy cơ rất cao nhiễm khuẩn nặng và lan tỏa. Cần hướng dẫn người bệnh phải báo ngay cho thầy thuốc nếu có sốt, đau họng, chảy máu hoặc bầm tím bất thường xảy ra. Phải đếm số lượng tiểu cầu và bạch cầu hàng ngày trong quá trình điều trị bằng dactinomycin để phát hiện ứ chẽ tủy xương nặng. Ứ chẽ tủy xương thường xảy ra 1 - 7 ngày sau khi hoàn thành đù một liệu trình. Số lượng bạch cầu và tiểu cầu thấp nhất vào 14 - 21 ngày sau liệu trình và số lượng bạch cầu và tiểu cầu thường trở lại bình thường trong vòng 21 - 25 ngày. Phải giám sát chặt chẽ huyết học. Nếu có suy tủy nặng, nhất là khi phối hợp với các thuốc chống ung thư khác, phải ngừng thuốc cho đến khi hết các biểu hiện đó. Gần đây, đã có các biện pháp sử dụng các yếu tố kích thích quần thể tế bào để thúc đẩy tạo thành các tế bào máu thay thế. Các biện pháp tích cực (kháng sinh hoặc truyền các sản phẩm máu) có thể cần thiết để chống nhiễm khuẩn hoặc chảy máu. Thông thường, nên tránh phối hợp xạ trị với dactinomycin để điều trị u Wilms, trừ khi thật cần thiết.

Tại chỗ: Nếu thấy có bất cứ dấu hiệu thoát mạch nào, phải ngừng ngay và thay vị trí tiêm. Nếu nghi có thoát mạch, chườm đá giàn

đoạn vào vùng bị tổn thương trong 15 phút, ngày 4 lần, trong 3 ngày. Nếu phỏng nước, loét, đau kéo dài, có thể cần phải cắt lọc rộng, sau đó vá da.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Dactinomycin chỉ tiêm tĩnh mạch. Thuốc rất kích ứng các mô, và do đó, không được tiêm bắp hoặc dưới da. Phải cẩn thận để thuốc không thoát mạch. Pha 1,1 ml nước vô khuẩn để tiêm vào lọ bột chứa 500 microgam dactinomycin để được khoảng 500 microgam/ml, tiêm tĩnh mạch trong vài phút.

Liều lượng: Để đạt được kết quả điều trị tối ưu với ADR thấp nhất, liều lượng dactinomycin phải căn cứ vào đáp ứng lâm sàng và huyết học, dung nạp thuốc ở người bệnh, đã hay không dùng hóa trị liệu khác hoặc xạ trị. Liều lượng phải tính theo diện tích da của cơ thể ở người béo hoặc phù. Nếu dùng xạ trị hoặc hóa trị liệu khác đồng thời hoặc trước khi cho dactinomycin, liều lượng dactinomycin cần phải giảm. Dactinomycin phải cho theo từng liệu trình ngắn, cách nhau 2 - 3 tuần và liều lượng tiêm tĩnh mạch cho mỗi liệu trình ở người lớn hoặc trẻ em phải không được quá 15 microgam/kg hoặc 400 - 600 microgam/m² hàng ngày, trong 5 ngày. Người lớn liều thường dùng tiêm tĩnh mạch: 500 microgam hàng ngày, tối đa trong 5 ngày.

Trẻ em liều thường dùng tiêm tĩnh mạch: 15 microgam/kg (tối đa 500 microgam) mỗi ngày, trong 5 ngày.

U Wilms: Dactinomycin 15 microgam/kg/ngày trong 5 ngày thường phối hợp với thuốc hóa trị liệu khác.

Sarcom cơ vân: 15 microgam/kg/ngày trong 5 ngày, phối hợp với các thuốc hóa trị liệu khác trong nhiều phác đồ điều trị.

Sarcom Ewing: Tuy dactinomycin vẫn được ghi dùng trong hóa trị liệu để điều trị Sarcom Ewing, nhưng hiện nay ít dùng. Hóa trị liệu chuẩn hiện nay gồm có vincristin, doxorubicin, và cyclophosphamid xen kẽ với ifosfamid và etoposid.

U lá nuôi: Khi dùng đơn trị liệu: 12 microgam/kg/ngày, trong 5 ngày. Nếu phối hợp với etoposid, methotrexat, acid folinic, vincristin, cyclophosphamid và cisplatin, liều dactinomycin là 500 microgam tiêm tĩnh mạch vào ngày 1 và 2 đã được dùng.

Ung thư tinh hoàn không phải u tinh có di căn: Dactinomycin đã được dùng với liều 1 000 microgam/m² tiêm tĩnh mạch vào ngày 1 trong một phác đồ có cyclophosphamid, bleomycin, vinblastin và cisplatin.

Liều pháp tiêm truyền cô lập khu vực: Liều truyền thông thường: 50 microgam/kg đối với tiểu khung hoặc chi dưới và 35 microgam/kg đối với chi trên. Liều dactinomycin có thể cần phải giảm ở người béo hoặc trước đó đã dùng hóa trị liệu hoặc xạ trị.

Tương tác thuốc

Có thể xảy ra phản ứng nặng nếu dùng liều cao cả dactinomycin và xạ trị, hoặc nếu người bệnh đặc biệt nhạy cảm với liệu pháp phối hợp như vậy. Tiêm phòng đậu mùa hoặc các vắc xin sống khác có thể dẫn đến bệnh lan toàn thân đôi khi gây tử vong.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 40 °C, trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng. Không để đông lạnh.

Tương ky

Dactinomycin gắn vào màng ester cellulose dùng trong một số màng lọc. Như vậy, tránh dùng màng lọc khi phối hợp với dactinomycin.

Quá liều và xử trí

Khi dùng dactinomycin quá liều, phải ngừng thuốc ngay. Biểu hiện quá liều gồm có buồn nôn, nôn, ỉa chảy, viêm miệng, loét đường tiêu hóa, ức chế tạo máu mạnh, suy thận cấp và tử vong.

Điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Chưa có thuốc giải độc, nhưng có thể dùng natri thiosulfat 25% với liều 1,6 ml trong 3 ml nước pha tiêm như là thuốc giải độc được khuyến cáo. Nên kiểm tra thường xuyên chức năng thận, gan và tuy xương.

Thông tin qui chế

Dactinomycin 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

Acmices.

DALTEPARIN

Tên chung quốc tế: Dalteparin.

Mã ATC: B01AB04.

Loại thuốc: Thuốc chống đông; heparin trọng lượng phân tử thấp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm chứa natri dalteparin tính theo đơn vị quốc tế kháng yếu tố Xa (dv): 2 500 dv/0,2 ml; 5 000 dv/0,2 ml; 7 500 (dv)/0,3 ml; 10 000 (dv)/1 ml; 95 000 (dv)/9,5 ml; 95 000 (dv)/3,8 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dalteparin là một heparin giải trùng hợp, được chế tạo bằng cách giáng vị heparin không phân đoạn có nguồn gốc từ niêm mạc ruột lợn bằng acid nitro. Dalteparin có tác dụng chống huyết khối bằng cách hoạt hóa antithrombin để tăng ức chế yếu tố Xa và thrombin. Dalteparin ức chế chủ yếu yếu tố đông máu Xa, trong khi chỉ ảnh hưởng ít đến thời gian đông máu.

Dalteparin (tiêm dưới da mỗi ngày 2 500 đơn vị) ít nhất cũng có hiệu quả bằng heparin không phân đoạn (tiêm dưới da mỗi ngày 2 lần, mỗi lần 5 000 đơn vị) trong dự phòng huyết khối nghẽn mạch ở người bệnh phải phẫu thuật bụng có nhiều nguy cơ.

Hiệu quả của dalteparin dường như phụ thuộc vào liều lượng.

Dược động học

Nồng độ đỉnh trung bình của hoạt tính kháng yếu tố Xa trong huyết tương sau khi tiêm dưới da liều duy nhất 2 500 và 5 000 dvqt tương ứng là $0,19 \pm 0,04$ và $0,41 \pm 0,07$ dvqt/ml và đạt được sau khoảng 4 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối, đo bằng hoạt tính kháng yếu tố Xa là $87 \pm 6\%$. Hoạt tính đỉnh của kháng yếu tố Xa tăng theo tuyến tính nhiều hay ít cùng với liều trên cùng phạm vi liều lượng. Không có tích lũy đáng kể hoạt tính kháng yếu tố Xa khi tiêm dưới da liều 100 dvqt/kg ngày 2 lần, cho tới 7 ngày.

Thể tích phân bố đối với hoạt tính kháng yếu tố Xa của dalteparin là 40 - 60 ml/kg. Độ thanh thải trung bình trong huyết tương của hoạt tính kháng yếu tố Xa của dalteparin ở người bình thường tự nguyện sau khi tiêm tĩnh mạch liều duy nhất 30 và 120 dvqt hoạt tính kháng yếu tố Xa/kg tương ứng là $24,6 \pm 5,4$ và $15,6 \pm 2,4$ ml/giờ/kg tương ứng. Nửa đời trung bình tương ứng là $1,47 \pm 0,3$ và $2,5 \pm 0,3$ giờ.

Sau khi tiêm tĩnh mạch liều 40 và 60 dvqt/kg, nửa đời thải trừ cuối cùng trung bình tương ứng là $2,1 \pm 0,3$ và $2,3 \pm 0,4$ giờ. Nửa đời thải trừ dài hơn rõ rệt (3 đến 5 giờ) sau khi tiêm dưới da, có thể do hấp thu chậm. So sánh với heparin không phân đoạn, dalteparin có sinh khả dụng lớn hơn sau khi tiêm dưới da và có nửa đời dài hơn, nên cho phép tiêm ít lần hơn.

Ở người suy thận mạn cần phải lọc máu, nửa đời thải trừ cuối cùng trung bình của hoạt tính kháng yếu tố Xa dài hơn nhiều so với ở người tự nguyện khỏe mạnh, do đó có thể có tích lũy nhiều hơn ở người bệnh này.

Chỉ định

Dalteparin được dùng để dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu sau phẫu thuật có thể dẫn đến nghẽn mạch phổi ở người bệnh phải phẫu thuật ổ bụng (phẫu thuật chung, phụ khoa, tiết niệu) có nguy cơ biến chứng huyết khối nghẽn mạch, phải phẫu thuật thay khớp háng. Những người bệnh có nguy cơ biến chứng huyết khối nghẽn mạch bao gồm người trên 40 tuổi, người béo phì, người phải phẫu thuật cần gây mê trong thời gian hơn 30 phút, và người có thêm những yếu tố gây nguy cơ như có bệnh ác tính, hoặc tiền sử về huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc nghẽn mạch phổi. Những yếu tố khác gây nguy cơ gồm bất động kéo dài hoặc bại liệt, giãn tĩnh mạch, suy tim sung huyết, nhồi máu cơ tim, gãy xương chậu, háng, hoặc chi dưới, và có thể cả liệu pháp estrogen liều cao. Ngoài ra, những thay đổi bẩm sinh hoặc mắc phải về cơ chế cầm máu ví dụ trạng thái tăng đông máu (làm cho những người bệnh này dễ bị huyết khối nghẽn mạch) trở nên nghiêm trọng hơn khi phẫu thuật.

Dalteparin được dùng theo đường tĩnh mạch trong quá trình thẩm phân máu nhằm ngăn chặn huyết khối trong hệ thống tuần hoàn ngoài cơ thể.

Dalteparin còn được dùng đồng thời với aspirin hoặc/và các trị liệu khác (ví dụ: nitrat, thuốc chẹn beta-adrenergic, clopidogrel, glycoprotein tiểu cầu [GP] IIb/thuốc ức chế IIIa-receptor) để làm giảm nguy cơ bị thiếu máu cơ tim cấp ở người bệnh có hội chứng mạch vành cấp tính không có đoạn ST bị chênh cao.

Chống chỉ định

Người bệnh quá mẫn với dalteparin, hoặc với heparin và những heparin có trọng lượng phân tử thấp khác, hoặc những chế phẩm từ lợn.

Bệnh mạch não hoặc đang có chảy máu khác, phình mạch não. Giảm tiêu cầu kết hợp với thử nghiệm *in vitro* dương tính về kháng thể kháng tiểu cầu với sự có mặt của thuốc.

Tăng huyết áp nặng không được kiểm soát.

Chống chỉ định dùng đồng thời heparin có trọng lượng phân tử thấp và kỹ thuật gây tê vào trực não tuy (tủy sống/ngoài màng cứng), hoặc thủ thuật chọc tủy sống (vì nguy cơ khói tụ máu và thương tổn thần kinh, liệt lâu dài hoặc vĩnh viễn).

Thận trọng

Phải loại trừ khả năng rối loạn chảy máu tiềm ẩn trước khi bắt đầu liệu pháp dalteparin. Phải sử dụng dalteparin hết sức thận trọng ở người bệnh có nguy cơ cao về chảy máu, người bệnh mới sinh đẻ, hoặc giảm tiêu cầu, khuyết tật tiêu cầu, hoặc có tiền sử giảm tiêu cầu do heparin, viêm hoặc tràn dịch màng ngoài tim, nhiễm khuẩn màng trong tim, rối loạn chảy máu bẩm sinh hoặc mắc phải, loét đang hoạt động và bệnh loạn tái tạo mạch dạ dày - ruột, đột quy chảy máu, hoặc mới phẫu thuật não, cột sống, hoặc mắt, bệnh võng mạc đái tháo đường, suy giảm chức năng gan hoặc thận, mới chọc tủy sống thắt lưng, viêm mạch, dùng đồng thời với aspirin.

Giảm bát thường hematocrit hoặc huyết áp có thể cho biết có chảy máu và phải nhanh chóng đánh giá để xác định nơi chảy máu.

Phải theo dõi thường xuyên người bệnh dùng heparin có trọng lượng phân tử thấp về những dấu hiệu và triệu chứng tổn thương thần kinh khi gây tê trực thần kinh (gây tê tủy sống/ngoài màng cứng) hoặc khi chọc tủy sống.

Vì nguy cơ chảy máu tăng, phải dùng cẩn thận dalteparin ở người bệnh đang được điều trị với thuốc uống chống đông và/hoặc thuốc ức chế kết tập tiểu cầu.

Tăng AST và ALT gấp 3 lần giới hạn trên mức bình thường mà không kèm theo triệu chứng, đã gấp tương ứng ở 1,7 và 4,3%

người bệnh đang điều trị bằng dalteparin. Sự tăng aminotransferase rõ rệt này cũng thấy ở người bệnh điều trị bằng heparin và các heparin có trọng lượng phân tử thấp khác, sau đó lại hoàn toàn hồi phục và hiếm khi kèm theo tăng bilirubin máu. Vì việc xác định aminotransferase là quan trọng trong chẩn đoán phân biệt nhồi máu cơ tim, bệnh gan và nghẽn mạch phổi, nên tăng aminotransferase do các thuốc như dalteparin phải được nhận định một cách thận trọng. Phải thận trọng khi dùng dalteparin, vì có khả năng tăng kali huyết. Heparin đã làm tăng kali huyết do tác động đến aldosteron.

Thời kỳ mang thai

Dalteparin đã được dùng ở một số ít phụ nữ trong 3 tháng giữa hoặc 3 tháng cuối của thời kỳ mang thai để dự phòng hoặc điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu mà không thấy thuốc đi qua nhau thai và không có biểu hiện rõ rệt về tác dụng không mong muốn đối với thai hoặc đối với mẹ. Tuy vậy, cho tới nay còn ít công trình nghiên cứu đầy đủ và được kiểm tra về việc dùng dalteparin ở người mang thai, vì vậy chỉ nên dùng dalteparin cho người mang thai trong trường hợp thực sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Một lượng nhỏ dalteparin phân bố vào sữa mẹ. Mặc dù một công trình nghiên cứu đã đánh giá lượng thuốc trong sữa đó không ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng, nhưng vẫn phải dùng dalteparin thận trọng cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dalteparin thường được dung nạp tốt. Mặc dù những tác dụng không mong muốn đối với dalteparin thường nhẹ, nhưng trong thử nghiệm lâm sàng đã phải ngừng thuốc ở khoảng 1 - 5% người bệnh dùng dalteparin, chủ yếu vì biến chứng chảy máu. Biến chứng chảy máu nhẹ với dalteparin có tỷ lệ tương tự hoặc thấp hơn so với heparin không phân đoạn. Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất của dalteparin là bọc máu ở nơi tiêm.

Thường gặp, ADR > 1/100

Huyết học: Chảy máu, bọc máu do vết thương.

Tại chỗ: Đau ở nơi tiêm, khói tụ máu nơi tiêm.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh trung ương: Sốt dị ứng.

Da: Ngứa, ban, ban bong nước, hoại tử da.

Huyết học: Giảm tiểu cầu.

Tại chỗ: Phản ứng ở nơi tiêm.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Khác: Phản ứng kiếu phản vệ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xảy ra huyết khối nghẽn mạch mặc dù đã điều trị dự phòng bằng dalteparin, phải ngừng thuốc và sử dụng liệu pháp thích hợp.

Nếu xảy ra chảy máu nghiêm trọng, phải dùng protamin sulfat ngay lập tức.

Nếu thấy có tổn thương thần kinh, cần phải điều trị khẩn cấp.

Cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân có giảm tiểu cầu (bất kể mức độ nào) khi dùng dalteparin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Dalteparin được tiêm dưới da sâu; *Không được tiêm thuốc vào bắp thịt*. Người bệnh phải ở tư thế ngồi hoặc nằm ngửa trong khi tiêm thuốc. Tiêm vào vùng xung quanh rốn tuân tự theo hình chữ U, vào phía ngoài trên của đùi, hoặc vào vùng tứ giác ngoài trên của mông; hàng ngày phải thay đổi xen kẽ những nơi tiêm. Khi tiêm natri dalteparin vào vùng chung quanh rốn hoặc vào đùi, phải chọc

kim tiêm vào một nếp gấp da tạo nên giữa ngón cái và ngón trỏ; giữ da cho tới khi rút kim tiêm. Khi tiêm natri dalteparin, cầm toàn bộ chiều dài của kim tiêm vào nơi tiêm, theo một góc 45 - 90 °.

Liều lượng:

Không thể thay natri dalteparin bằng heparin không phân đoạn hoặc bằng heparin trọng lượng phân tử thấp khác trên cơ sở liều lượng như nhau: Một đơn vị cho một đơn vị (hoặc mg cho mg). Liều lượng natri dalteparin được biểu thị bằng đơn vị quốc tế kháng - yếu tố Xa (đvqt). Mỗi mg natri dalteparin tương đương với 156,25 đơn vị quốc tế. Để dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu sau phẫu thuật bụng ở người có nguy cơ biến chứng huyết khối tắc mạch từ vừa đến cao, liều natri dalteparin thường dùng là tiêm dưới da 2 500 đơn vị mỗi ngày. Liều đầu tiên phải tiêm 1 - 2 giờ trước phẫu thuật. Tiêm tiếp liều natri dalteparin 2 500 đơn vị mỗi ngày trong thời kỳ sau phẫu thuật, thường trong 5 - 10 ngày, cho đến khi nguy cơ huyết khối tĩnh mạch sâu đã giảm.

Để dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu sau phẫu thuật bụng ở người có nguy cơ biến chứng huyết khối nghẽn mạch từ cao đến rất cao (ví dụ, người có bệnh ác tính, có tiền sử huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc nghẽn mạch phổi), có thể tiêm dưới da 5 000 đơn vị natri dalteparin vào buổi chiều trước phẫu thuật, tiếp theo đó, tiêm 5 000 đơn vị mỗi ngày trong thời kỳ sau phẫu thuật, thường trong 5 - 10 ngày, cho tới khi nguy cơ huyết khối tĩnh mạch sâu đã giảm. Có thể áp dụng cách dùng khác, tiêm dưới da 2 500 đơn vị dalteparin 1 - 2 giờ trước phẫu thuật; 12 giờ sau, tiêm một liều thứ hai 2 500 đơn vị và sau đó 5 000 đơn vị một lần mỗi ngày trong thời kỳ sau phẫu thuật, thường trong 5 - 10 ngày, cho tới khi nguy cơ huyết khối tĩnh mạch sâu giảm.

Nếu thực hiện đúng chế độ dùng thuốc như trên thì nói chung không cần phai hiệu chỉnh liều lượng và theo dõi thường quy những thông số về đông máu.

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu: Tiêm dưới da: 200 đvqt/kg (tối đa 18 000 đv) tiêm 1 liều đơn trong ngày (hoặc 100 đvqt/kg/lần, ngày 2 lần nếu có tăng nguy cơ chảy máu) kèm thêm điều trị chống đông máu bằng đường uống cho tới khi nồng độ phức hợp prothrombin nằm trong phạm vi điều trị (thông thường trong ít nhất 5 ngày).

Liều lượng trong suy gan và thận:

Nguyên tắc hiệu chỉnh liều lượng natri dalteparin ở người bệnh suy chức năng gan và thận chưa được xác định. Tuy vậy, cần sử dụng dalteparin một cách thận trọng ở người bệnh suy gan hoặc thận nặng. Có ít bằng chứng cho thấy thai trừ dalteparin có thể bị chậm lại ở người bệnh suy thận mạn tính cần phai thẩm tách máu.

Tương tác thuốc

Tăng độc tính: Cần thận trọng khi dùng aspirin, thuốc ức chế tiểu cầu khác, và thuốc uống chống đông kết hợp với dalteparin, vì nguy cơ chảy máu tăng lên.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc tiêm dalteparin natri được bảo quản ở nhiệt độ phòng có điều hòa 20 - 25 °C.

Tương kỵ

Nói chung, không được trộn lẫn dalteparin với những thuốc tiêm hoặc dung dịch tiêm truyền khác trừ phi có những tư liệu riêng biệt về sự tương hợp xác nhận có thể trộn lẫn như vậy.

Quá liều và xử trí

Dalteparin tiêm quá liều có thể dẫn đến biến chứng chảy máu. Có thể làm ngừng biến chứng chảy máu bằng cách tiêm tĩnh mạch chậm protamin sulfat (dung dịch 1%), với liều 1 mg protamin cho mỗi lượng 100 đơn vị quốc tế kháng yếu tố Xa của dalteparin đã dùng.

Có thể tiêm truyền một liều thứ hai 0,5 mg protamin sulfat cho mỗi lượng 100 đơn vị quốc tế kháng yếu tố Xa của dalteparin, nếu thông số đông máu đo trong 2 - 4 giờ sau lần tiêm truyền protamin sulfat thứ nhất vẫn còn kéo dài. Ngay cả với liều protamin bổ sung này, thông số đông máu vẫn có thể kéo dài so với khi dùng heparin thường. Ở mọi trường hợp, hoạt tính kháng yếu tố Xa không bao giờ được trung hòa hoàn toàn (tối đa khoảng 60 - 70%).

Phải đặc biệt cẩn thận để tránh dùng protamin sulfat quá liều. Protamin sulfat có thể gây phản ứng hạ huyết áp và phản ứng dạng phản vệ nghiêm trọng. Protamin sulfat quá liều cũng có thể gây chảy máu. Vì phản ứng gây tử vong do protamin, đã được thông báo, thường giống phản ứng phản vệ, nên chỉ dùng protamin khi có sẵn những kỹ thuật hồi sức và điều trị choáng phản vệ.

Tên thương mại

Conpac.

DANAZOL

Tên chung quốc tế: Danazol.

Mã ATC: G03XA01.

Loại thuốc: Androgen.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 50 mg, 100 mg, 200 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Danazol là một dẫn chất tổng hợp của ethinyl testosteron.

Danazol ức chế trục tuyến yên - buồng trứng nên ngăn cản tuyến yên và vùng dưới đồi tiết gonadotropin. Danazol ức chế tổng hợp các steroid giới tính và gắn vào các thụ thể steroid giới tính trong bào tương của mô đích, dẫn tới tác dụng kháng estrogen, tác dụng đồng hóa và androgen yếu. Thuốc mang đặc tính chuyển hóa và androgen yếu nhưng không có tác dụng estrogen và progestogen. Hoạt tính androgen liên quan đến liều. Ngoài ra, danazol còn làm giảm nhiều nồng độ IgG, IgM, IgA cũng như phospholipid và kháng thể tự miễn IgG ở những bệnh nhân viêm nội mạc tử cung có tăng kháng thể tự miễn. Danazol không ức chế tuyến yên giải phóng corticotropin và tuyến thượng thận giải phóng cortisol.

Một số nghiên cứu cho thấy ở phụ nữ, danazol ức chế bài tiết FSH và LH giữa chu kỳ và giảm nồng độ estradiol, progesteron trong huyết tương. Tuy nhiên, ở một số nghiên cứu khác không thấy thay đổi hoặc thay đổi rất ít nồng độ trong huyết tương của FSH, LH, estradiol, progesteron và prolactin sau khi dùng danazol. Ở nam giới điều trị bằng danazol cho thấy có giảm nồng độ FSH, LH, testosterone và dihydroepiandrosteron.

Trong điều trị bệnh nội mạc tử cung, danazol ức chế buồng trứng tạo steroid, do đó làm teo mô nội mạc tử cung bình thường và lạc chỗ. Không phóng noãn và tiếp theo là vô kinh xuất hiện khi điều trị được khoảng 6 - 8 tuần. Danazol còn làm giảm tỷ lệ phát triển nhu mô vú bất thường.

Những bệnh nhân bị phù mạch di truyền điều trị bằng danazol cho thấy nồng độ chất ức chế esterase bô thể C1 trong huyết thanh tăng 4,5 lần và thành phần bô thể C4 tăng 15 lần so với trước điều trị.

Ở những bệnh nhân thiếu yếu tố VIII (hemophilia A) và thiếu yếu tố IX (hemophilia B), danazol làm tăng nồng độ yếu tố VIII và yếu tố IX. Ngoài ra, danazol còn làm tăng nồng độ alpha₁-antitrypsin ở những bệnh nhân thiếu hụt yếu tố này.

Bệnh nhân xuất huyết giảm tiêu cầu tự phát điều trị bằng danazol làm giảm đáng kể kháng thể IgG kháng tiêu cầu, đặc biệt ở những

bệnh nhân đã thất bại với cắt lách và các phương pháp điều trị khác (như colchicin, alcaloid dừa cạn, corticosteroid).

Dược động học

Danazol hấp thu tốt qua đường uống. Ở phụ nữ khỏe mạnh, khi uống liều danazol 400 mg 2 lần/ngày, trong 2 ngày liên tiếp, nồng độ cao nhất đạt được trong huyết tương khoảng 140 - 460 nanogram/ml, trung bình khoảng 260 nanogram/ml, 2 giờ sau khi uống liều cuối. Nghiên cứu sinh khả dụng cho thấy nồng độ danazol trong huyết tương không tăng tuy nhiên so với liều uống. Khi tăng gấp đôi liều, nồng độ danazol trong huyết tương chỉ tăng 35 - 40%. Uống thuốc cùng với bữa ăn có nhiều mỡ (khoảng 30 g mỡ) có thể làm tăng sinh khả dụng và C_{max} cao gấp 3 - 4 lần so với uống lúc đói. Tuy nhiên, khi uống thuốc cùng bữa ăn làm thời gian đạt C_{max} chậm đi khoảng 30 phút.

Thông tin về phân bố và thải trừ danazol vẫn còn rất hạn chế. Danazol được chuyển hóa chủ yếu ở gan thành 2-hydroxymethylthiesteron là chất chuyển hóa không hoạt tính.

Các chất chuyển hóa được bài tiết qua nước tiểu và phân. Nửa đời thải trừ của danazol khoảng 3 - 6 giờ sau khi uống 1 liều duy nhất, nhưng tăng lên đến 26 giờ nếu uống liều lặp lại. Danazol và các chất chuyển hóa có thể trải qua tuần hoàn gan - ruột.

Chỉ định

Lạc nội mạc tử cung: Điều trị giảm triệu chứng cho những trường hợp lạc nội mạc tử cung và/hoặc làm giảm các ổ lạc chỗ. Danazol có thể kết hợp với điều trị ngoại khoa hoặc điều trị nội tiết tố đơn thuần ở người không đáp ứng với điều trị khác, hoặc không dung nạp, hoặc chống chỉ định điều trị hormon.

Bệnh phù mạch di truyền: Điều trị dự phòng các thể phù mạch di truyền ở cả nam giới và nữ giới.

Các bệnh lý tuyến vú lành tính (u xơ tuyến vú lành tính ở phụ nữ, phì đại tuyến vú lành tính ở nam giới).

Rong kinh do rối loạn chức năng tử cung.

Điều trị làm mỏng nội mạc tử cung trước phẫu thuật.

Chống chỉ định

Chống chỉ định sử dụng danazol cho phụ nữ mang thai, phụ nữ cho con bú, bệnh nhân có chảy máu âm đạo bất thường chưa xác định được nguyên nhân. Chống chỉ định sử dụng ở những bệnh nhân suy gan, suy thận, suy tim, bệnh nhân porphyrin niệu. Dị ứng với danazol hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Trước khi kê đơn danazol cần đánh giá lợi ích - nguy cơ. Thuốc có hoạt tính trung bình của testosterone nên có thể gây các tác dụng androgen không hồi phục. Nên dùng biện pháp tránh thai không hormon.

Do danazol có thể gây ra tích nước nên cần sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử co giật, hội chứng đau nửa đầu, tình trạng phù, bệnh tim mạch, gan thận.

Cần xét nghiệm đánh giá chức năng gan định kỳ do danazol có thể gây rối loạn chức năng gan.

Khi điều trị bằng danazol, cần xét nghiệm định kỳ khoảng 3 - 4 tháng một lần về thể tích, độ đặc của tinh dịch, số lượng và khả năng chuyển động của tinh trùng, đặc biệt ở thanh niên. Cần theo dõi cẩn thận khả năng cương do ảnh hưởng của danazol đến hormon sinh dục nam, ảnh hưởng này có thể không giảm đi sau khi ngừng thuốc. Đối với nữ, thuốc có thể gây ức chế rụng trứng và giảm ham muốn tình dục.

Khi sử dụng lâu dài danazol có thể gây độc tế bào gan, có thể xuất hiện các khối u tế bào gan lành tính hoặc ác tính, nhưng có thể không biểu hiện triệu chứng cho đến khi xuất hiện các biến chứng hoặc đợt cấp. Nguy cơ đe dọa tính mạng do chảy máu ổ bụng.

Bệnh nhân điều trị bằng danazol có thể xuất hiện các triệu chứng giả u não, cần được kiểm tra thường xuyên, ngừng thuốc ngay nếu có triệu chứng và chuyển đến bác sĩ chuyên khoa thần kinh để điều trị.

Do danazol có thể gây rối loạn về lipoprotein máu (giảm lipoprotein tỷ trọng cao, tăng lipoprotein tỷ trọng thấp) do đó cần tính đến tăng nguy cơ bệnh lý về động mạch vành khi chỉ định điều trị danazol và cân nhắc lợi ích - nguy cơ.

Cần loại trừ ung thư tuyến vú trước khi chỉ định điều trị danazol ở những bệnh nhân có u xơ vú. Nếu khối u to ra ở những bệnh nhân u xơ tuyến vú điều trị danazol, cần phải làm xét nghiệm để chẩn đoán và loại trừ ung thư vú.

Điều trị danazol cũng nên thận trọng ở những người đã mắc các bệnh nội tiết - chuyển hóa khác như đái tháo đường, suy tuyến cận giáp, người có mức calci thấp trong máu.

Thời kỳ mang thai

Danazol có thể gây hại cho thai nhi. Tác dụng hormon sinh dục nam đối với thai nhi gây ra các rối loạn như phì đại âm vật, dính liền môi lớn và nếp gấp, gây ra bộ phận sinh dục nữ có hình dạng giống bìu, bất thường bộ phận sinh dục ngoài, bất thường phát triển âm đạo có thể có đối với thai nhi gái nếu người mẹ dùng danazol trong quá trình mang thai. Ngoài ra danazol có thể gây sảy thai. Phụ nữ đang trong độ tuổi sinh đẻ khi được chỉ định danazol cần được tư vấn sử dụng biện pháp tránh thai không sử dụng hormon và cảnh báo nguy cơ có hại đối với thai nhi nếu có thai trong quá trình điều trị. Nếu vô tình bệnh nhân uống danazol trong quá trình mang thai, hoặc có thai trong quá trình điều trị bằng danazol, cần ngừng thuốc và cho người mẹ biết về nguy cơ có hại cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Do danazol vào được trong sữa mẹ và có nguy cơ gây ra những phản ứng bất lợi trầm trọng cho trẻ bú sữa mẹ, do đó cần cân nhắc hoặc phải dừng thuốc hoặc ngừng cho trẻ bú tùy thuộc vào mức độ cần thiết sử dụng danazol của người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Chưa có thông tin về tỷ lệ các ADR.

Hệ nội tiết: ADR thường gặp nhất của danazol là tác dụng androgen (hormon sinh dục nam) như: Mọc lông nhiều, vú nhô đi, thay đổi giọng nói, da hoặc tóc nhờn, nổi trứng cá, rụng tóc, tăng cân, phù. Hiếm gặp hơn có thể là to âm vật, teo tinh hoàn. Tác dụng giảm estrogen như: Nóng bừng, vã mồ hôi, hồi hộp, tình cảm thay đổi thất thường, âm đạo khô, ngứa, nóng rát hoặc chảy máu. Hầu hết các ADR này giảm đi và hết sau khi ngừng thuốc, tuy nhiên có thể một số trường hợp ADR không mất đi sau ngừng thuốc.

Hệ tiết niệu sinh dục: Rối loạn chu kỳ kinh nguyệt (vòng kinh dài hoặc mất kinh) thường gặp ở hầu hết phụ nữ điều trị bằng danazol, phần lớn các trường hợp chu kỳ kinh sẽ trở về bình thường sau ngừng thuốc 2 - 3 tháng. Tuy nhiên, cũng có trường hợp mất kinh vĩnh viễn sau ngừng thuốc.

Gan: Thường gặp: Tăng transaminase huyết thanh. Ít gặp: Vàng da, viêm gan. Hiếm gặp: Ung thư tế bào gan, u gan ác tính trong trường hợp điều trị kéo dài. Có thể gặp trường hợp ứ máu trong gan.

Hệ TKTW: Thường gặp: Mệt mỏi, trầm cảm, chóng mặt, thay đổi tính tình. Ít gặp: Tăng áp lực nội sọ lành tính (giả u não) thể hiện bằng đau đầu, nôn hoặc buồn nôn, rối loạn trường nhìn. Hiếm gặp: Cơn co giật. Ngoài ra bệnh nhân có thể có Hội chứng Guillain-Barré.

Tim mạch: Ít gặp: Tăng huyết áp, nhịp tim nhanh. Ngoài ra có thể có tắc mạch do huyết khối.

Da: Thường gặp: Phản ứng dị ứng như mày đay, nổi ban, ngứa,

phù mặt, phản ứng nhạy cảm với ánh sáng. Hiếm gặp hồng ban cố định nhiễm sắc.

Cơ xương: Chuột rút hoặc co thắt cơ; đau hoặc sưng khớp, cứng khớp; đau lưng.

Huyết học: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ura acid (hiếm gặp).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Danazol gây ra các ADR về nội tiết, các ADR này thường mất đi sau khi ngừng thuốc, tuy nhiên có một số trường hợp tác dụng androgen không hồi phục. Vì vậy cần theo dõi các dấu hiệu nam hóa. Danazol có thể gây suy gan, do đó cần theo dõi định kỳ chức năng gan và transaminase ở những bệnh nhân điều trị bằng danazol. Ngoài ra có thể gặp trường hợp ứ máu cục bộ trong gan, u gan lành tính, ung thư tế bào gan, các ADR này thường không biểu hiện triệu chứng cho đến khi có các biến chứng có thể gây đe dọa tính mạng như chảy máu trong ổ bụng. Vì vậy, trong trường hợp điều trị kéo dài phải theo dõi phát hiện sớm các nguy cơ này.

Nguy cơ giả u não có thể xảy ra khi điều trị bằng danazol thể hiện bằng đau đầu, nôn, buồn nôn, rối loạn thị giác; cần soi đáy mắt, nếu có phù đáy mắt phải ngừng thuốc và chuyên ngay đến chuyên khoa thần kinh để điều trị.

Nếu trong quá trình điều trị bằng danazol ở bệnh nhân đã có u xoáu mà khối u to ra cần phải kiểm tra để loại trừ ung thư vú.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Không nên uống cùng với bữa ăn có nhiều mỡ. Ở phụ nữ cần bắt đầu điều trị từ ngày thứ nhất của chu kỳ kinh nguyệt, hoặc khi có kết quả xét nghiệm khẳng định bệnh nhân không có thai. Liều hiệu quả thay đổi tùy theo từng người bệnh, vì vậy cần điều chỉnh liều tùy theo mỗi người bệnh để đạt được liều thấp nhất có hiệu quả.

Liều lượng: Lạc nội mạc tử cung mức độ nhẹ: Danazol 100 - 200 mg/lần, 2 lần/ngày liên tục trong 3 - 6 tháng, trong trường hợp cần thiết có thể điều trị tối đa 9 tháng. Điều trị cho đến khi hết chảy máu kinh.

Lạc nội mạc tử cung mức độ trung bình và nặng: Danazol 400 mg/lần, 2 lần/ngày trong 3 - 6 tháng, trong trường hợp cần thiết có thể điều trị tối đa 9 tháng. Có thể điều chỉnh liều dần dần tùy theo đáp ứng và dung nạp của người bệnh.

Điều trị trước nạo nội mạc tử cung: 400 - 800 mg/ngày chia làm 4 lần, trong vòng 3 - 6 tuần.

U xoáu lành tính: Danazol 50 - 200 mg/lần, 2 lần/ngày, thay đổi liều tùy theo đáp ứng, điều trị liên tục trong vòng 3 - 6 tháng.

Vú to ở nam giới: Danazol 200 mg/ngày, dùng liên tục nếu sau 2 tháng không đáp ứng tăng liều lên đến 400 mg/ngày chia làm 4 lần. Thiếu niêm nam và nam giới trưởng thành liều ban đầu 400 mg/ngày, chia làm 4 lần. Liều tối đa 800 mg/ngày. Thời gian điều trị thường là 6 tháng.

Bệnh phù mạch di truyền: Danazol 200 mg/lần, 2 - 3 lần/ngày, tùy thuộc vào đáp ứng của bệnh nhân. Khi đạt được liều phù hợp thì giảm dần liều đến 50% hoặc thấp hơn trong khoảng thời gian 1 - 3 tháng. Nếu có đợt cấp thì tăng lên liều hàng ngày đến 200 mg/ngày. Trong thời gian điều chỉnh liều, phải giám sát người bệnh chặt chẽ. Điều trị rong kinh do rối loạn chức năng: Liều hàng ngày 200 mg/ngày trong thời gian ngắn. Sau 3 tháng, kiểm tra lại điều trị.

Liều điều trị ở trẻ em: Mặc dù tránh sử dụng danazol cho trẻ em do nhiều tác dụng không mong muốn, nhưng trong thực tế vẫn sử dụng điều trị vú to ở trẻ nam vị thành niên, liều dùng như người lớn. Đối với trẻ bị bệnh phù mạch di truyền, danazol được chỉ định khi các triệu chứng không hiệu quả và những trẻ bị bệnh phù mạch gây đau bụng với tần suất > 1 lần/tháng, sử dụng liều thấp nhất

có hiệu lực, phác đồ điều trị ngắn quãng và cần được theo dõi chặt chẽ. Liều điều trị dự phòng dài ngày 50 - 200 mg/ngày (2,5 mg/kg/ngày) dùng cách nhặt hoặc 3 ngày 1 lần. Liều dự phòng ngắn hạn 300 mg/ngày (5 mg/kg/ngày), 5 ngày trước phẫu thuật hoặc thủ thuật nha khoa và 48 giờ sau phẫu thuật.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp: Với các thuốc chống đái tháo đường (insulin, sulfamid hạ glucose huyết) do danazol gây đái tháo đường. Nếu cần phối hợp phải báo cho người bệnh biết và tự kiểm tra glucose huyết. Điều chỉnh liều thuốc điều trị đái tháo đường trong và sau khi điều trị danazol.

Tăng tác dụng/độc tính: Danazol có thể làm tăng tác dụng của carbamazepin, cyclosporin, tacrolimus, thuốc ức chế HMG-CoA reductase, thuốc kháng vitamin K. Nếu sử dụng danazol cùng với statin làm tăng nguy cơ tiêu cơ vân.

Tương tác thuốc - thức ăn: Thức ăn làm chậm đat được C_{max} trong huyết thanh, thức ăn có nhiều mỡ làm tăng nồng độ thuốc trong huyết thanh.

Độ ổn định và bảo quản

Danazol tương đối ổn định ở nhiệt độ phòng. Bảo quản viên nang trong lọ kín ở nhiệt độ thấp hơn 40 °C, tốt nhất ở 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Ít có khả năng quá liều cấp gây ra phản ứng nặng tức thì, do đó cần theo dõi các phản ứng muộn. Tuy nhiên, khi dùng than hoạt, hấp thu thuốc sẽ giảm đi.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Anargil; Danarem 200; Kupdina; Peridal.

DANTROLEN NATRI

Tên chung quốc tế: Dantrolene sodium.

Mã ATC: M03CA01.

Loại thuốc: Thuốc trực tiếp giãn cơ vân.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang uống: 25 mg, 50 mg, 100 mg.

Lọ bột tiêm: Chứa một hỗn hợp đông khô vô khuẩn có 20 mg dantrolen natri, 3 g manitol và natri hydroxyd vừa đủ để có pH khoảng 9,5 khi pha với 60 ml nước vô khuẩn để pha tiêm.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dantrolen natri là thuốc giãn cơ tác dụng trực tiếp trên cơ vân. Thuốc làm mất tính co cơ khi bị kích thích, có thể do cảm trở lướt cơ tương giải phóng calci. Do đó, ở người bị tổn thương nonon vận động ở vỏ não, thuốc làm giảm co cơ do kích thích trực tiếp hoặc thông qua phản xạ đi qua một hoặc nhiều synap. Ở người bị sốt cao ác tính do gây mê, thuốc có thể ngăn ngừa dị hóa cấp trong tế bào cơ vân. Thuốc không có tác dụng trên hoạt động điện ở synap thần kinh - cơ hoặc trong cơ, cũng như không tác động đến tốc độ tổng hợp hoặc giải phóng acetylcholin. Tác dụng phụ đến hệ thần kinh trung ương như buồn ngủ, chóng mặt có thể gián tiếp do giảm hoạt động cơ vân. Ở liều điều trị có hiệu quả, thuốc ít hoặc không tác động đến cơ trơn của tim hoặc ruột.

Dược động học

Khoảng 35% liều uống được hấp thu chậm qua đường tiêu hóa

nhưng hấp thu hầu như hoàn toàn. Nửa đời hấp thu khoảng 1,1 giờ ở người lớn và 1,4 giờ ở trẻ em. Ở người có tổn thương noron vận động ở vỏ não, hiệu quả của thuốc có thể không rõ ràng trong vòng một tuần hoặc hơn, sau khi cho điều trị với liều uống ban đầu thông thường. Nồng độ thuốc và các chất chuyển hóa có hiệu quả điều trị trong máu biến đổi tùy theo người bệnh, từ 100 - 600 nanogram/ml hoặc hơn. Nồng độ đỉnh thường đạt được khoảng 5 giờ sau khi uống. Khi truyền tĩnh mạch, nồng độ thuốc trong máu giữ ở xấp xỉ mức ổn định trong 3 giờ hoặc hơn sau khi truyền xong. Dantrolen gắn nhiều với protein huyết tương.

Thuốc chuyển hóa chủ yếu ở gan thành các chất chuyển hóa hydroxyl hóa và acetamid hóa có tác dụng giãn cơ nhẹ. Thuốc bài tiết qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa và một lượng nhỏ dưới dạng không biến đổi; một số bài tiết qua mật. Nửa đời đào thải sau khi uống khoảng 9 giờ; sau khi tiêm tĩnh mạch khoảng 12 giờ.

Chỉ định

Uống dantrolen natri để điều trị triệu chứng, giảm nhẹ tình trạng co cứng cơ mạn tính do tổn thương noron vận động ở vỏ não như bệnh xơ cứng rải rác, bại não, tổn thương tủy sống và hội chứng đột quy. Thuốc không có chỉ định điều trị co cơ do bệnh thấp khớp hoặc chấn thương cơ xương và thuốc không có tác dụng trong điều trị bệnh xơ cứng cột bên teo cơ.

Thuốc cũng được tiêm tĩnh mạch cùng với các biện pháp hỗ trợ để điều trị cơn sốt cao ác tính.

Chống chỉ định

Có cứng cơ cấp tính hoặc có bệnh gan đang tiến triển như viêm gan và xơ gan.

Thận trọng

Phải thận trọng khi dùng thuốc cho người bệnh có tiền sử bệnh gan hoặc suy chức năng tim nặng do bệnh cơ tim hoặc suy chức năng phổi (đặc biệt người bị bệnh phổi tắc nghẽn). Phải xét nghiệm chức năng gan cho mọi người bệnh trước và trong khi điều trị; nếu trị số enzym gan tăng, thường phải ngừng thuốc. Nguy cơ tổn thương gan có thể tăng ở người trên 30 tuổi, ở nữ và ở người dùng liều trên 300 mg mỗi ngày.

Thuốc có thể gây buồn ngủ, người bệnh không được lái xe hoặc điều khiển máy. Tác dụng phụ này có thể kéo dài tới 2 ngày sau khi tiêm tĩnh mạch.

Thời kỳ mang thai

Thuốc dễ qua nhau thai. Tính an toàn của thuốc trong thời kỳ mang thai chưa được xác định rõ. Không nên dùng thuốc cho người mang thai hoặc có thể mang thai, trừ khi lợi ích có thể vượt trội nguy cơ tiềm tàng đối với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Không nên dùng thuốc cho người mẹ trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn hầu như thường gặp ở người dùng dantrolen, tính an toàn và tính hiệu quả khi dùng thuốc lâu dài chưa được xác định. Tác dụng phụ nặng ít xảy ra khi tiêm tĩnh mạch ngắn ngày để điều trị sốt cao ác tính.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Buồn ngủ, chóng mặt, yếu cơ, khó chịu toàn thân, mệt mỏi.

Tiêu hóa: Ỉa chảy

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Táo bón, chảy máu dạ dày - ruột, chán ăn, khó nuốt, kích ứng dạ dày, co cứng bụng, buồn nôn và/hoặc nôn.

Thần kinh: Rối loạn nói, co giật, nhức đầu, rối loạn thị giác (nhìn

đôi), vị giác thay đổi, mất ngủ, chảy nước dãi.

Sinh dục, tiết niệu: Tăng số lần tiểu tiện, tinh thể niệu, đái ra máu, khó cương dương vật, tiểu tiện không tự chủ và/hoặc bí đái.

Gan: Xét nghiệm chức năng gan bất thường.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tim mạch: Nhịp tim nhanh, huyết áp thất thường, viêm tĩnh mạch, suy tim.

Huyết học: Suy tụy, thiếu máu, giảm bạch cầu, u lympho bào, giảm tiểu cầu.

Tâm thần: Trầm cảm, lú lẫn, nóng tính.

Da: Tóc mọc bất thường, phát ban kiêu trứng cá, ngứa, mày đay, ban kiêu chàm, vã mồ hôi.

Cơ xương: Đau cơ, đau lưng.

Hô hấp: Cảm giác ngạt thở, suy hô hấp, phù phổi (kèm suy tim), tràn dịch màng phổi.

Gan: Vàng da, viêm gan (xảy ra khi dùng liều cao, thường xảy ra từ tháng thứ 1 đến tháng thứ 6 sau khi dùng thuốc).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phản ứng các tác dụng không mong muốn của dantrolen thường nhất thời, xảy ra sớm trong điều trị và thường có thể phòng ngừa bằng cách bắt đầu với liều thấp rồi tăng dần cho tới khi đạt liều tối ưu. Ỉa chảy có thể nặng, khi đó có thể cần phải tạm thời ngừng thuốc. Nếu ỉa chảy tái diễn khi cho thuốc trở lại, phải ngừng thuốc vĩnh viễn.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Có thể pha hỗn dịch uống 1 lần bằng cách cho lượng chứa trong một số nang thích hợp vào nước quả hoặc chất lỏng để uống khác. Để tiêm tĩnh mạch, phải pha bột tiêm với 60 ml nước vô khuẩn để tiêm vào lọ có nhãn chứa 20 mg thuốc và lắc lọ cho tới khi dung dịch trong. Dung dịch thu được chứa 0,333 mg dantrolen natri trong 1 ml.

Liều dùng:

Co cứng cơ:

Phải điều chỉnh liều dùng cần thận theo nhu cầu và đáp ứng của người bệnh, dùng liều thấp nhất đạt đáp ứng tối ưu mà không gây tác dụng không mong muốn.

Người lớn: Liều uống khởi đầu là 25 mg/lần/ngày, dùng trong 7 ngày; tiếp theo, uống mỗi lần 25 mg, 3 lần/ngày, trong 7 ngày; sau đó uống 50 mg/lần, 3 lần/ngày, trong 7 ngày; tiếp theo uống 100 mg/lần, 3 lần/ngày trong 7 ngày nếu cần thiết. Có một số bệnh nhân cần tới 100 mg/lần, ngày uống 4 lần, không được vượt quá liều này (không quá 400 mg mỗi ngày).

Trẻ em trên 5 tuổi, liều khởi đầu là 0,5 mg/kg, uống 1 lần/ngày, trong 7 ngày; tiếp theo uống 0,5 mg/kg, 3 lần/ngày trong 7 ngày; sau đó 1 mg/kg, 3 lần/ngày trong 7 ngày; và tiếp theo uống 2 mg/kg, 3 lần/ngày trong 7 ngày nếu cần thiết. Không uống quá 400 mg/ngày. Nếu không đạt được hiệu quả điều trị thì không dùng thuốc quá 4 - 6 tuần.

Còn sót cao ác tính:

Phòng ngừa (người lớn hoặc trẻ em): Liều dantrolen uống 4 - 8 mg/kg mỗi ngày được chia thành 3 hoặc 4 liều nhỏ, uống trong 1 - 2 ngày trước khi phẫu thuật, với liều cuối cùng uống trước khi phẫu thuật khoảng 3 - 4 giờ, với một ít nước. Cũng có thể tiêm truyền tĩnh mạch một liều 2,5 mg/kg trong khoảng 1 giờ, bắt đầu truyền khoảng 1,25 giờ trước khi dự định gây mê; nếu cần thêm liều tiêm tĩnh mạch, phải tùy theo từng người bệnh, có thể tiêm trong khi phẫu thuật.

Điều trị: Liều khởi đầu tối thiểu cho người lớn hoặc trẻ em là 1 mg/kg tiêm tĩnh mạch nhanh. Có thể lặp lại liều khởi đầu nếu

cần, cho đến khi các triệu chứng bắt đầu rút xuống hoặc đạt được tổng liều tiêm tĩnh mạch tối đa là 10 mg/kg. Có thể lặp lại chế độ điều trị nếu triệu chứng trở lại. Cách điều trị này được phối hợp với truyền dung dịch natri bicarbonat, dextrose và insulin để chống tăng kali huyết, và để chủ động làm mát người bệnh. Chẩn đoán sớm và điều trị nhanh là tối quan trọng đối với bệnh này vì tỷ lệ tử vong lên đến trên 30%.

Tương tác thuốc

Tác dụng của dantrolen natri đến hệ thần kinh trung ương có thể tăng lên do rượu hoặc các thuốc ức chế thần kinh khác. Dùng đồng thời với estrogen hoặc với các thuốc được biết có độc tính với gan có thể làm tăng nguy cơ tổn hại gan. Không được phối hợp tiêm tĩnh mạch dantrolen natri với thuốc chẹn kênh calci (có thể gây rung thất và trụy tim mạch).

Dantrolen natri có thể làm tăng tác dụng chẹn thần kinh cơ do vecuronium.

Độ ổn định và bảo quản

Nang thuốc phải bảo quản trong lọ nút kín, để ở nhiệt độ dưới 40 °C, tốt nhất ở 15 - 30 °C. Bột tiêm phải bảo quản ở nhiệt độ dưới 30 °C và tránh để lâu ngoài ánh sáng.

Tuy dung dịch đã pha được ổn định trong vòng 6 giờ, song thuốc tiêm truyền tĩnh mạch nên pha ngay trước khi dùng.

Tương kỵ

Dantrolen natri không phù hợp với nước pha tiêm có chứa chất kim khuẩn, với dung dịch tiêm glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% và các dung dịch acid khác.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng quá liều có thể bao gồm yếu cơ và biến đổi trạng thái ý thức (thí dụ: Li bì, hôn mê), nôn, ỉa chảy, tinh thần - niệu.

Khi quá liều cấp tính, phải dùng các biện pháp hỗ trợ chung cùng với rửa dạ dày ngay. Tiêm truyền tĩnh mạch một lượng khá lớn dịch để tránh khả năng bị tinh thần - niệu. Duy trì thông thoáng đường thở và có đầy đủ trang bị hồi sức. Theo dõi điện tâm đồ và người bệnh cẩn thận. Chưa biết thẩm phân có tác dụng trong điều trị quá liều dantrolen natri hay không.

Thông tin qui chế

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

DAPSON

Tên chung quốc tế: Dapsone.

Mã ATC: D10AX05, J04BA02.

Loại thuốc: Thuốc kháng khuẩn thuộc họ sulfon (kim trực khuẩn Hansen gây bệnh phong).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 25 mg; 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dapson (4,4'-diaminodiphenylsulfon, DDS) là một sulfon tổng hợp có tính chất kim khuẩn. Cơ chế tác dụng của dapson chưa được biết rõ. Do hoạt tính kháng khuẩn của dapson bị acid p-aminobenzoic (PABA) ức chế, nên có thể thuốc có một cơ chế tác dụng tương tự như sulfonamid ức chế các vi khuẩn nhạy cảm tổng hợp acid folic. Dapson còn có thể ức chế con đường chuyển hóa thứ hai hoạt hóa bô thể và ngăn cản hệ thống gây độc cho tế bào

qua trung gian myeloperoxidase của bạch cầu đa nhân trung tính. *In vitro*, dapson kích thích bạch cầu đa nhân trung tính di chuyển. Dapson cũng ức chế tổng hợp prostaglandin E₂ của bạch cầu đa nhân lấy từ người lành hoặc người bị bệnh phong.

Cơ chế tác dụng của dapson trong điều trị viêm da dạng herpes (dermatitis herpetiformis) còn chưa rõ, tuy nhiên, dapson làm bệnh đỡ nhưng không tác động đến lâng đọng bô thể và IgA ở da. Dapson có thể đã tác dụng như một thuốc điều hòa miễn dịch khi dùng để điều trị viêm da dạng herpes và một số bệnh ngoài da khác. Phổ tác dụng: Dapson có tác dụng kìm khuẩn *in vivo* đối với trực khuẩn phong (*Mycobacterium leprae*). Cũng có tác dụng với trực khuẩn lao và một số loài *Mycobacterium* khác. Dapson còn có một số tác dụng chống *Pneumocystis jiroveci* (trước đây là *Pneumocystis carinii*) và ký sinh trùng sót rét *Plasmodium*.

Kháng thuốc: *Mycobacterium leprae* lúc đầu nhạy cảm với dapson có thể trở thành kháng thuốc trong thời gian điều trị nhưng kháng thuốc phát triển chậm. Kháng thuốc xảy ra 5 - 24 năm sau khi bắt đầu điều trị dapson. Kháng thuốc thường xảy ra nhất khi dùng liều thấp và gián đoạn. Kháng dapson nguyên phát hiếm có. Cho tới nay, chưa thấy có kháng chéo giữa dapson và clofazimin.

Trước đây dapson được dùng đơn độc để điều trị bệnh phong. Do sự gia tăng các chủng trực khuẩn phong kháng dapson, Tổ chức Y tế thế giới (WHO) đã khuyến cáo dùng phác đồ nhiều thuốc trên cơ sở rifampin để điều trị bệnh phong các thể (nhiều vi khuẩn hay ít vi khuẩn). Ngoài ra, dapson còn được dùng để điều trị viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* ở người mắc bệnh AIDS, bệnh *Toxoplasma* ở người nhiễm HIV, viêm da dạng herpes.

Dapson dùng phối hợp với pyrimethamin để điều trị hoặc dự phòng sót rét do *Plasmodium falciparum* kháng cloroquin, khi không có hoặc chống chỉ định dùng các thuốc khác như doxycycline, sulphadoxin, mefloquin.

Dược động học

Hấp thu: Dapson được hấp thu gần như hoàn toàn qua đường tiêu hóa, đạt nồng độ cao trong máu sau khi uống 2 - 8 giờ. Nồng độ ổn định ở khoảng 0,1 - 7 microgam/ml, trung bình là 2,3 microgam/ml sau 8 ngày điều trị với liều 200 mg/ngày. Dapson và chất chuyển hóa monoacetyl của nó qua vòng tuần hoàn gan - ruột.

Phân bố: Thể tích phân bố của thuốc là 1,5 - 2,5 lít/kg. Thuốc phân bố trong hầu hết các mô của cơ thể như da, cơ, thận và gan. Dapson có ở mô hôi, nước bọt, đờm, nước mắt và mật. Thuốc đi qua nhau thai và bài tiết vào sữa mẹ. Tỷ lệ gắn với protein huyết tương là 50 - 90%, monoacetyl dapson gắn hầu như hoàn toàn với protein huyết tương. Dapson có thể không vào mô mắt vì tồn thương mắt vẫn tiến triển tuy bệnh có thể đã được kiểm soát hoặc khỏi ở các nơi khác.

Đào thải: Nửa đời trong huyết tương của dapson biến thiên lớn giữa các người bệnh, dao động từ 10 đến 83 giờ, trung bình 20 - 30 giờ. Dapson acetyl hoá ở gan thành các dẫn chất monoacetyl và diacetyl. Chất chuyển hoá chính của dapson là monoacetyl dapson. Tốc độ acetyl hoá dapson phụ thuộc di truyền và thay đổi giữa các người bệnh. Thuốc cũng bị hydroxyl hoá ở gan thành hydroxylamin dapson. Chất này làm dapson gây ra methemoglobin và tan huyết. Đào thải chủ yếu qua nước tiểu, 20% mỗi liều đào thải dưới dạng không chuyển hóa. 70 - 85% đào thải vào nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa hòa tan trong nước, và một lượng nhỏ vào phân.

Uống than hoạt hoặc thẩm phân máu làm tăng đào thải dapson và chất chuyển hóa monoacetyl dapson.

Chỉ định

Điều trị phong. Viêm da dạng Herpes.

Viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*).

Bệnh *Toxoplasma* ở người nhiễm HIV.

Dự phòng sốt rét.

Chống chỉ định

Đi ứng với dapson hoặc sulphonamid; thiếu máu nặng.

Thận trọng

Cần thận trọng khi dùng dapson cho người thiếu hụt glucose 6-phosphat-dehydrogenase (G6PD), hoặc methemoglobin reductase hoặc hemoglobin M. Nếu người bệnh bị thiếu máu, phải điều trị thiếu máu trước khi bắt đầu dùng dapson.

Cần thận trọng khi kết hợp với các thuốc có khả năng gây huyết tán và ở người bệnh có bệnh kết hợp với tan máu (một số nhiễm khuẩn, đái tháo đường nhiễm ceton).

Phải thường xuyên làm huyết đồ như hàng tuần làm 1 lần trong tháng đầu, hàng tháng 1 lần trong 6 tháng sau, và sau đó, cách 6 tháng 1 lần. Nếu thấy giảm nặng té bào máu, phải ngừng thuốc. Phải theo dõi test gan trước và trong khi điều trị dapson vì viêm gan nhiễm độc và vàng da úm mặt đã xảy ra.

Thời kỳ mang thai

Dapson đã được dùng rộng rãi để điều trị hoặc dự phòng sốt rét và điều trị phong, bệnh về da cho người mang thai mà không gây ngộ độc thai nhi hoặc khuyết tật bẩm sinh. Tuy nhiên, dapson chỉ nên dùng cho người mang thai khi thấy thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Dapson bài tiết vào sữa mẹ với số lượng đáng kể và do tiềm nồng gây ung thư đã thấy ở động vật thí nghiệm, nên cân nhắc khi dùng cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng phụ hay gặp nhất khi dùng dapson là thiếu máu tan huyết và methemoglobin huyết có liên quan đến liều. Tan huyết xảy ra ở đa số người bệnh dùng 200 mg hoặc hơn mỗi ngày. Nhà sản xuất cho rằng nồng độ hemoglobin thường giảm khoảng 1 - 2 g/dl, số lượng hồng cầu lười tăng 2 - 12% và methemoglobin thường xảy ra. Trừ khi nặng, thường không cần ngừng thuốc.

Điều trị bệnh phong có hiệu quả bằng dapson và các thuốc chống phong khác thường dẫn đến thay đổi đột ngột tình trạng lâm sàng của người bệnh. Các thay đổi này được gọi là tình trạng phản ứng của bệnh phong. Tình trạng này được chia thành 2 typ: Phản ứng đào ngược (typ 1) và phản ứng hồng ban nốt phong (typ 2) (erythema nodosum leprosum). Các phản ứng này được coi là một biểu hiện của bệnh hơn là một phản ứng có hại của phác đồ điều trị bệnh phong. Nói chung, phác đồ chống phong thông thường vẫn tiếp tục mặc dù có tình trạng bệnh phong phản ứng. Nếu có tổn thương thần kinh hoặc loét da nặng, dùng corticosteroid. Thuốc giảm đau, corticosteroid, hoặc phẫu thuật giảm chèn ép thần kinh bị phù nề thường được dùng để điều trị phản ứng đào ngược (typ 1). Phản ứng typ 2 thường được điều trị bằng thuốc giảm đau, corticosteroid, và/hoặc thalidomide; clofazimin cũng có tác dụng chống viêm và có lợi trong điều trị typ 2.

Thường gặp, ADR > 1/100

Máu: Thiếu máu tan huyết, methemoglobin huyết.

Toàn thân: Quá mẫn (phát ban da).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Đau đầu.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, chán ăn.

Gan: Viêm gan.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Rối loạn tạo máu, mất bạch cầu hạt.

Da: Viêm da tróc vảy, ban dát sần, hoại tử biểu bì ngộ độc (hội chứng Lyell) và hội chứng Stevens-Johnson.

Thần kinh: Ngộ độc hệ thần kinh trung ương, thay đổi tâm thần hay tâm trạng, viêm thần kinh ngoại biên.

Gan: Tổn thương gan.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng ngay dapson nếu xảy ra phản ứng nhiễm độc da. Dùng liều cao corticosteroid nếu dị ứng hoặc viêm dây thần kinh xuất hiện trong khi dùng dapson. Tiêm truyền tĩnh mạch xanh methylen 1 - 2 mg/kg, tiêm nhắc lại sau 1 giờ nếu cần thiết, để điều trị methemoglobin máu. Không được dùng xanh methylen cho người bệnh thiếu hụt hoàn toàn G6PD vì sự khử của xanh methylen phụ thuộc vào G6PD. Có thể dự phòng một số tác dụng phụ của dapson về huyết học bằng acid ascorbic, folat và sắt. Điều trị tan huyết bằng cách truyền hồng cầu để thay thế hồng cầu bị phá hủy. Trừ khi nặng, huyết tán hoặc methemoglobin huyết thường không cần phải ngừng dapson.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Dapson dùng đường uống, có thể nghiên thuốc khi dùng cho trẻ em.

Liều lượng:

Bệnh phong:

Tổ chức Y tế thế giới hiện nay khuyến cáo như sau:

Bệnh phong ít vi khuẩn: Dapson 100 mg/ngày, uống hàng ngày, phối hợp với rifampicin 600 mg, 1 lần mỗi tháng, uống trong 6 tháng; sau đó người bệnh được khám hàng năm để phát hiện tái phát. Trẻ em 10 - 14 tuổi: Dapson 50 mg/ngày, uống hàng ngày, uống phối hợp với rifampicin 450 mg, 1 lần mỗi tháng, uống trong 6 tháng. Trẻ em dưới 10 tuổi: Dapson 25 mg/ngày, phối hợp với rifampicin 300 mg, 1 lần mỗi tháng, uống trong 6 tháng. Nếu có tác dụng phụ nặng liên quan đến dapson, thay thế bằng clofazimin liều như đã khuyến cáo điều trị phong nhiều vi khuẩn.

Bệnh phong nhiều vi khuẩn: Dapson 100 mg/ngày, uống hàng ngày, phối hợp với clofazimin (50 mg uống 1 lần hàng ngày cộng với 300 mg uống 1 lần mỗi tháng) và rifampicin 600 mg, uống 1 lần mỗi tháng, trong 12 tháng. Trẻ em 10 - 14 tuổi: Dapson 50 mg/ngày, uống hàng ngày, phối hợp với rifampicin 450 mg, 1 lần mỗi tháng và clofazimin 50 mg cách 2 ngày 1 lần và 150 mg uống 1 lần mỗi tháng. Uống trong 12 tháng. Trẻ em dưới 10 tuổi: Dapson 25 mg/ngày, uống hàng ngày, phối hợp với rifampicin 300 mg tháng uống 1 lần và clofazimin 50 mg mỗi tuần uống 2 lần và 100 mg mỗi tháng uống 1 lần. Uống trong 12 tháng. Tổ chức Y tế thế giới khuyến cáo cần phải giám sát liều lượng một số thuốc trong phác đồ (thí dụ liều uống mỗi tháng 1 lần). Phác đồ 12 tháng thường đáp ứng với đa số người bệnh bị phong nhiều vi khuẩn. Nhưng nếu không hiệu quả (bệnh nặng lên) sau khi hoàn thành 12 tháng điều trị, có thể thêm một liệu trình 12 tháng nữa. Nếu có phản ứng phụ nặng liên quan đến dapson, phải ngừng dapson, nhưng vẫn tiếp tục điều trị các thuốc còn lại với liều như cũ.

Dự phòng lây nhiễm cho những người tiếp xúc gần gũi với người bệnh phong nhiều vi khuẩn: Dapson 50 mg/ngày, trong 3 năm đối với người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên; 25 mg/ngày, trong 3 năm, cho trẻ em từ 6 - 12 tuổi; 25 mg/3 lần/tuần, trong 3 năm, cho trẻ em từ 2 - 5 tuổi; 12 mg/3 lần/tuần, trong 3 năm, cho trẻ từ 6 - 23 tháng tuổi; và 6 mg/3 lần/tuần, trong 3 năm, cho trẻ dưới 6 tháng tuổi.

Để loại bỏ hoàn toàn vi khuẩn phong, để phòng tái phát, cần phải uống thuốc đủ thời gian, ngay cả khi người bệnh cảm thấy tốt hơn sau vài tuần hoặc vài tháng điều trị; thời gian dùng thuốc có thể kéo dài 3 năm hoặc suốt cuộc đời. Nếu ngừng dùng thuốc sớm, bệnh có thể tái phát. Cần uống thuốc vào đúng giờ qui định hàng ngày. Viêm da dạng Herpes: Liều lượng phải điều chỉnh theo từng người

bệnh để tìm liều hàng ngày có hiệu quả nhất kiềm soát được ngứa và tổn thương trên da; sau đó, liều hàng ngày phải giảm tối đa đến liều duy trì tối thiểu có tác dụng. Liều ban đầu uống 50 mg/ngày, có thể tăng lên đến 300 mg/ngày, nếu không kiềm soát hoàn toàn được triệu chứng. Nên giảm liều, càng sớm càng tốt, xuống tới liều duy trì thấp nhất có hiệu quả. Đối với trẻ em, liều phải thấp hơn.

Sốt rét:

Ngăn chặn và phòng sốt rét do *Plasmodium falciparum* kháng cloroquin: Uống dapson 100 mg/lần/tuần phối hợp với pyrimethamin 12,5 mg/lần/tuần.

Trẻ em: Để phòng sốt rét do *P. falciparum* kháng cloroquin, uống dapson 2 mg/kg/tuần/1 lần phối hợp với pyrimethamin 0,25 mg/kg/tuần/1 lần. Dùng liên tục và tiếp thêm 6 tuần sau khi rời nơi có dịch sốt rét.

Viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* (trước đây là *P. carinii*):

Điều trị: Dapson 100 mg/ngày/1 lần, phối hợp với trimethoprim 5 mg/kg uống 3 lần mỗi ngày; dùng trong 21 ngày.

Dự phòng: Uống dapson 50 mg/lần, ngày uống 2 lần hoặc 100 mg/ngày uống 1 lần. Trẻ em trên 1 tháng tuổi: Uống 1 mg/kg cho tới 100 mg hàng ngày.

Nhiễm *Toxoplasma*: Dự phòng tiên phát nhiễm *Toxoplasma* ở người nhiễm HIV: Dapson 50 mg ngày uống 1 lần, phối hợp với pyrimethamin 50 mg mỗi tuần uống 1 lần và với leucovorin 25 mg uống mỗi tuần 1 lần. Dự phòng tiên phát nhiễm *Toxoplasma* ở trẻ em nhiễm HIV từ 1 tháng tuổi trở lên: Dapson 2 mg/kg hoặc 15 mg/m² (tối đa 25 mg) mỗi ngày uống 1 lần, phối hợp với pyrimethamin 1 mg/kg ngày uống 1 lần, và với leucovorin 5 mg cách 3 ngày uống 1 lần.

Tương tác thuốc

Tác dụng kim khuẩn của dapson bị giảm khi dùng đồng thời dapson với aminobenzoat. Sử dụng đồng thời dapson với dideoxinosin (ddI) làm giảm hấp thu dapson. Nồng độ thuốc trong máu của cả dapson và trimethoprim tăng lên khi sử dụng chúng đồng thời. Rifampicin và clofazimin làm giảm nồng độ huyết thanh của dapson từ 7 - 10 lần khi sử dụng chúng đồng thời; tuy nhiên, không cần điều chỉnh liều dapson vì nồng độ dapson vẫn cao hơn nồng độ tối thiểu ức chế. Thuốc gây tác dụng phụ về huyết học: Vì các thuốc có các tác dụng phụ về huyết học tương tự, dùng đồng thời một thuốc kháng acid folic (thí dụ như pyrimethamin) với dapson, có thể làm tăng nguy cơ tác dụng phụ về huyết học. Phải giám sát huyết học thường xuyên hơn khi phối hợp pyrimethamin với dapson.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ thấp hơn 40 °C, tốt nhất ở 15 - 30 °C trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Buồn nôn, nôn, sốt, kích thích, methemoglobin huyết. Co giật, xanh tím nặng. Huyết tán có thể xảy ra 7 - 14 ngày sau khi ngộ độc cấp.

Xử trí: Rửa dạ dày, dùng than hoạt. Khi người bệnh không thiếu hụt G6PD và bị methemoglobin huyết nặng, tiêm tĩnh mạch xanh methylen (1 - 2 mg/kg tiêm tĩnh mạch chậm). Tác dụng thường hoàn toàn hết trong vòng 30 phút, nhưng có thể phải tiêm lại nếu methemoglobin trở lại. Thảm tách máu có thể thúc đẩy việc thải trừ dapson và dẫn chất.

Thông tin qui chế

Dapson 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.

DAUNORUBICIN (Daunomycin)

Tên chung quốc tế: Daunorubicin.

Mã ATC: L01DB02.

Loại thuốc: Chống ung thư/Kháng sinh loại anthracyclin glycosid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột pha tiêm: Lọ 20 mg, đóng kèm ống dung môi 4 ml (dạng daunorubicin hydrochlorid, tính hàm lượng theo daunorubicin base). Dung dịch tiêm: Lọ 20 mg/4 ml và 50 mg/10 ml (dạng daunorubicin hydrochlorid).

Thuốc tiêm liposom: Lọ 50 mg/25 ml (dạng liposom daunorubicin citrat).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Daunorubicin là một kháng sinh có tác dụng chống ung thư thuộc dẫn chất anthracyclin glycosid, do *Streptomyces coeruleorubidus* sản sinh ra nhưng không dùng như một thuốc kháng khuẩn. Daunorubicin có tác dụng mạnh nhất đến pha S trong chu trình phân chia tế bào nhưng không đặc hiệu theo pha. Cơ chế chống ung thư của thuốc là gắn kết với DNA xen vào giữa các cặp base và ức chế tổng hợp DNA và RNA, làm rối loạn mao sao chép và ngăn cản phiên bản. Do đó, tác dụng chống ung thư tối đa được thực hiện ở pha tổng hợp DNA (pha S) của chu trình phân bào. Ngoài ra thuốc còn có tác dụng kháng khuẩn và ức chế miễn dịch.

Dược động học

Daunorubicin hydrochlorid kích ứng mạnh các mô của cơ thể nên phải dùng thuốc theo đường tiêm tĩnh mạch. Thuốc được phân bố nhanh vào trong cơ thể, đặc biệt là lách, thận, gan, phổi và tim. Thuốc qua được nhau thai nhưng không qua được hàng rào máu - não. Thuốc hấp thu vào tế bào và gắn với các thành phần của tế bào, đặc biệt là acid nucleic. Khi dùng daunorubicin theo đường tiêm tĩnh mạch, thời gian phân bố là 1 006 - 1 055 lít/kg. Khoảng 63% thuốc gắn vào protein huyết tương, chủ yếu là albumin. Trong huyết tương, nửa đời phân bố của daunorubicin khoảng 45 phút và nửa đời thải trừ là 18,5 giờ. Chuyển hóa sinh học ở gan xảy ra nhanh (trong vòng một giờ), tạo thành một chất chuyển hóa chủ yếu là daunorubicinol có hoạt tính chống ung thư, có nửa đời trong huyết tương khoảng 26,7 giờ. Daunorubicin được chuyển hóa nhanh (trong vòng một giờ) và rộng ở gan và một số mô của cơ thể, chủ yếu bởi aldoketo reductase trong bào tương tạo thành một chất chuyển hóa chủ yếu là daunorubicinol có hoạt tính chống ung thư. Sau khi dùng daunorubicin, trong vòng 30 phút, khoảng 40% lượng thuốc trong huyết tương là daunorubicinol và 60% trong 4 giờ. Daunorubicin và các chất chuyển hóa được bài tiết qua nước tiểu và mật, trong đó 25% thải trừ ở dạng hoạt tính qua nước tiểu, khoảng 40% được thải trừ qua mật.

Daunorubicin citrat ở dạng liposom được bảo chế với mục đích làm giảm phân bố thuốc vào các khoang ngoại vi, tăng phân bố vào các tổn thương sarcom Kaposi. Sau khi tiêm tĩnh mạch daunorubicin citrat dạng liposom liều đơn 40 mg/m², sau 30 - 60 phút, trung bình nồng độ đỉnh khoảng 18 microgram/ml. Daunorubicin citrat dạng liposom đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương cao hơn dạng qui ước. Dạng liposom thực chất làm chậm phân bố thuốc ra ngoài mạch nên không phân bố rộng vào các mô. Thuốc phân bố chủ yếu trong mạch chứ không phải ở ngoài mạch máu và mô như daunorubicin hydrochlorid. Nửa đời trong huyết tương của daunorubicin quy ước ở giai đoạn đầu là 45 phút, ở giai đoạn cuối là 18,5 giờ. Sau khi tiêm daunorubicin quy ước 1 giờ thì ở trong huyết tương, chất chuyển hóa chủ yếu là daunorubicinol có nửa đời cuối cùng trung bình 26,7 giờ. Sau khi tiêm tĩnh mạch liều đơn daunorubicin dạng

liposom 40 mg/m² cho bệnh nhân AIDS có sarcom Kaposi, nửa đời thải trừ trung bình là 4,4 giờ, ngắn hơn so với daunorubicin quy ước.

Chỉ định

Daunorubicin được chỉ định trong điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy và dòng lympho.

Daunorubicin ở dạng vi hạt liposom là thuốc lựa chọn hàng đầu điều trị bệnh sarcom Kaposi ở bệnh nhân bị AIDS tiến triển.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với daunorubicin và bất kì thành phần nào của dạng thuốc.

Không dùng cho người mẫn cảm hoặc đang mắc bệnh thủy đậu hoặc zona.

Không dùng đường tiêm bắp và tiêm dưới da.

Thận trọng

Daunorubicin là thuốc có độc tính cao và chỉ số điều trị hẹp. Đáp ứng điều trị thường đi kèm với biểu hiện độc tính của thuốc. Daunorubicin phải được dùng rất thận trọng, dưới sự theo dõi của bác sĩ chuyên khoa có kinh nghiệm về hóa trị liệu chống ung thư. Cần phải giảm liều trên bệnh nhân đồng thời đang trong quá trình xạ trị.

Độc tính chủ yếu của daunorubicin là ức chế tủy xương, đặc biệt có thể nặng với dòng bạch cầu hạt, nhưng tác dụng ít hơn đến tiêu cầu và hồng cầu. Cần kiểm tra công thức máu cẩn thận. Những người bệnh nhiễm HIV phải được theo dõi cẩn thận để phát hiện các biểu hiện của nhiễm khuẩn cơ hội hoặc gian phát.

Phải chú ý đặc biệt đến nguy cơ độc tính tim của daunorubicin, đặc biệt ở người bệnh trước đây đã dùng anthracyclin, hoặc người đã mắc bệnh tim. Do độc tính trên tim có thể xuất hiện sau khi ngừng điều trị bằng daunorubicin nhiều năm, vì thế cần đánh giá định kỳ dài hạn chức năng tim. Trẻ em có nguy cơ cao hơn đối với độc tính trên tim do daunorubicin gây ra.

Daunorubicin gây hoại tử mô tại chỗ thuốc bị thoát mạch, do đó sử dụng thuốc phải cẩn thận để đảm bảo thuốc không bị thoát mạch.

Cần giảm liều ở người bệnh suy gan hoặc suy thận.

Thuốc có thể tạm thời làm nước tiểu chuyển màu đỏ nên cần thông báo cho bệnh nhân biết trước.

Thời kỳ mang thai

Nên tránh dùng các thuốc daunorubicin chống ung thư, đặc biệt trong thời gian 3 tháng đầu của thai kỳ. Mặc dù thông tin còn chưa thật đầy đủ do ít trường hợp dùng thuốc chống ung thư khi mang thai, nên phải chú ý đến khả năng gây đột biến và gây ung thư của các thuốc loại này. Những nguy cơ khác đối với thai nhi bao gồm các tác dụng phụ gấp ở người lớn. Nói chung nên dùng thuốc tránh thai trong khi sử dụng các thuốc độc hại tế bào.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết thuốc có bài tiết qua sữa mẹ hay không, nhưng do khả năng thuốc có tác dụng phụ mạnh ở trẻ còn bú, nên bà mẹ cần ngừng cho con bú trong thời kì dùng daunorubicin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Độc tính trên hệ tạo máu xảy ra với tất cả bệnh nhân dùng daunorubicin. Suy tủy nặng xuất hiện ngay ở liều điều trị, dẫn đến nhiễm trùng hoặc chảy máu. Daunorubicin có thể gây ra 3 kiểu độc tính trên tim bao gồm: cấp tính, kiếu tạm thời; mạn tính, kiếu bán cấp liên quan đến liều tích lũy và kiếu xuất hiện chậm, biểu hiện nhiều năm sau điều trị bằng các anthracyclin.

Rất thường gặp, ADR ≥ 10/100

Tim: Điện tâm đồ bất thường (nhịp nhanh trên thất, sóng ST thay

đổi, ngoại tâm thu nhĩ hoặc thất).

Thần kinh: Tồn thương thần kinh (13%) gồm: lo âu, đi loạng choạng, lú lẫn, ảo giác, co giật (5%), tăng trương lực cơ.

Hệ tạo máu: Ức chế tủy xương, suy tủy xương, giảm bạch cầu, giảm tiêu cầu, thiếu máu.

Da: Rụng tóc (phục hồi được).

Tiêu hóa: Buồn nôn và nôn nhẹ, viêm miệng.

Tiết niệu: Nước tiểu chuyển màu đỏ.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng acid uric máu.

Thường gặp, 1/100 ≤ ADR < 10/100

Tim: Suy tim sung huyết.

Da: Đỏ da tại chỗ tiêm, nước bọt, mồ hôi, nước mắt chuyển màu.

Tiêu hóa: Đau bụng, loét đường tiêu hóa, tiêu chảy.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng acid uric máu.

Ít gặp, ADR < 1/100

Phản ứng phản vệ, tăng bilirubin, viêm gan, vô sinh, phản ứng tại chỗ (viêm mô tế bào, đau, viêm tĩnh mạch huyết khối tại chỗ tiêm), nhồi máu cơ tim, viêm cơ tim, bong móng, viêm màng ngoài tim, bạch cầu thứ phát, ban da, mẫn cảm toàn thân, tăng men gan, sốt, dai rát, viêm mũi, đau khớp, đau cơ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tác dụng phụ gây ức chế tủy xương của thuốc cần phải được dự phòng ở mọi trường hợp bằng cách điều trị nhiễm khuẩn trước khi dùng daunorubicin, cách ly người bệnh và điều trị hỗ trợ, kê cả sử dụng tiếp tục thuốc chống nhiễm khuẩn, dùng huyết tương giàu tiêu cầu, hoặc truyền máu tươi toàn phần và một số trường hợp truyền bạch cầu.

Để phòng ngừa hoặc giảm thiểu sự tăng acid uric máu, trước khi khởi đầu điều trị bệnh bạch cầu nên dùng allopurinol và nên kiểm tra nồng độ acid uric trong huyết thanh.

Liều dùng và cách dùng

Daunorubicin rất kích ứng với các mô, nên chỉ được dùng đường tĩnh mạch. Lượng thuốc 20 mg bột để pha tiêm trong lọ thường được pha với 4 ml nước cất tiêm để có dung dịch nồng độ 5 mg/ml. Khi pha lắc nhẹ cho thuốc tan hết. Lấy lượng thuốc định dùng vào 1 borm tiêm có chứa từ 10 - 15 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9% rồi tiêm chậm 2 - 3 phút vào dây truyền hoặc mạch nhánh của đường truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dextrose 5%. Cần theo dõi cẩn thận vị trí truyền và vùng xung quanh để phát hiện thuốc thoát mạch và kích ứng tĩnh mạch.

Daunorubicin cũng được pha trong 100 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc dextrose 5% rồi truyền trong 30 - 45 phút.

Liều dùng daunorubicin dạng dung dịch tiêm nên căn cứ trên đáp ứng lâm sàng và tác dụng không mong muốn trên hệ tạo máu, khả năng dung nạp thuốc của người bệnh cũng như có hay không một hóa trị liệu hoặc xạ trị liệu đồng thời nhằm mục đích tối ưu hóa kết quả điều trị và giảm thiểu tác dụng không mong muốn.

Liều người lớn: 40 - 60 mg/m²/ngày, một đợt điều trị bình thường 3 lần tiêm.

Dùng thuốc daunorubicin hydrochlorid quy ước: Bệnh bạch cầu cấp dòng tủy: Người dưới 60 tuổi dùng 45 mg/m²/ngày (người 60 tuổi trở lên dùng 30 mg/m²/ngày) trong 3 ngày liên tiếp của chu trình thứ nhất và trong 2 ngày liên tiếp của các chu trình tiếp theo. Có thể cần dùng đến 3 chu trình điều trị mới cho đáp ứng khả quan.

Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho: Điều trị cầm ứng dùng 45 mg/m²/ngày trong 3 ngày liên tiếp. Điều trị cũng có thể bắt đầu sau khi bệnh thuyên giảm với điều trị cầm ứng. Tổng liều tích lũy không nên vượt quá 550 mg/m², vì nguy cơ độc tính trên tim và không nên quá 400 mg/m² ở những bệnh nhân xạ trị.

Liều trẻ em: Liều thường dùng 25 mg/m² vào ngày đầu của tuần.

Kết quả tốt thường đánh giá được sau 4 đợt điều trị. Nếu sau 4 đợt chưa khỏi, dùng thêm 1 - 2 đợt nữa. Trẻ dưới 2 tuổi hoặc diện tích da dưới 0,5 m² dùng 1 mg/kg/ngày.

Người cao tuổi: Daunorubicin được dùng thận trọng ở người có dự trữ tủy xương không đủ do tuổi già, cần giảm liều tối 50%.

Số lần tiêm dao động rất rộng giữa các người bệnh và phải được xác định tùy từng trường hợp cụ thể, phù hợp với sự đáp ứng và dung nạp thuốc.

Daunorubicin phải được truyền vào tĩnh mạch lớn và cho chảy tự do. Khi tiêm truyền lần 2 hoặc các lần tiếp theo, liều dùng và khoảng cách truyền tùy thuộc vào tác dụng của liều dùng trước đó và phải cân nhắc rất thận trọng, phải kiểm tra máu ngoại vi, và trong một số trường hợp, phải kiểm tra tủy xương. Tổng liều ở người lớn không nên quá 550 mg/m² vì nguy cơ nhiễm độc tim tích tụ, trẻ em trên 2 tuổi không quá 300 mg/m², trẻ em dưới 2 tuổi không quá 10 mg/kg.

Phải giảm liều dùng ở người suy gan, suy thận. Bệnh nhân suy thận có creatinin huyết thanh > 3 mg/dl: Dùng 50% liều thông thường. Bệnh nhân suy gan có bilirubin từ 1,2 - 3 mg/dl: Dùng 75% liều thông thường; bilirubin > 3 mg/dl: Dùng 50% liều thông thường.

Sarcom Kaposi ở bệnh nhân bị AIDS tiến triển, dùng dạng liposom của daunorubicin citrat: Phải được pha loãng 1 : 1 với dung dịch tiêm dextrose 5% (không dùng dung dịch natri clorid 0,9%, hoặc có chất kim khuẩn như cồn benzylic hoặc bất kỳ một dung dịch nào khác), để có một dung dịch 1 mg/ml và được truyền tĩnh mạch chậm trong 60 phút. Liều thường dùng ở người lớn: 40 mg/m² dùng mỗi 2 tuần 1 lần cho đến khi kiểm soát được tình trạng bệnh.

Tương tác thuốc

Phối hợp sử dụng daunorubicin với các thuốc dưới đây có thể gây tương tác: Alopurinol, colchicin, probenecid, hoặc sulfapyrazon: daunorubicin có thể gây tăng nồng độ acid uric trong máu. Cần điều chỉnh liều của các thuốc chống gut để kiểm soát tăng acid uric máu và bệnh gút. Dùng alopurinol để phòng ngừa hoặc đảo ngược tác dụng tăng acid uric máu do daunorubicin có thể tốt hơn là các thuốc gây tăng bài xuất acid uric, vì chúng tạo nguy cơ gây bệnh thận do acid uric.

Các thuốc gây loạn tạo máu: Tác dụng gây giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu của daunorubicin tăng lên khi dùng đồng thời với các thuốc có tác dụng tương tự. Điều chỉnh liều daunorubicin nếu cần, dựa vào công thức máu.

Các thuốc ức chế tủy xương hoặc chiếu xạ: Sẽ làm tăng ức chế tủy xương, khi dùng cùng hoặc tiếp nhau, cần giảm liều.

Cyclophosphamid hoặc chiếu xạ vào vùng trung thất: Dùng đồng thời với daunorubicin có thể gây tăng độc với tim. Tổng liều daunorubicin được khuyến cáo không vượt quá 400 mg/m² diện tích cơ thể, khi dùng đồng thời.

Doxorubicin: Dùng daunorubicin ở người bệnh trước đó đã dùng doxorubicin sẽ tăng nguy cơ độc với tim, cần phải giảm liều. Không nên dùng daunorubicin ở người trước đây đã được điều trị doxorubicin hoặc daunorubicin với tổng liều đầy đủ. Ở người bệnh trước đây chưa dùng đủ tổng liều doxorubicin, tổng liều tích tụ của doxorubicin và daunorubicin không được vượt quá 550 mg/m² cơ thể. **Các thuốc độc với gan khác:** Dùng đồng thời với daunorubicin gây nguy cơ ngộ độc, ví dụ: liều cao methotrexat có thể gây suy chức năng gan và tăng độc tính của daunorubicin nếu dùng daunorubicin tiếp sau methotrexat.

Daunorubicin hydrochlorid có thể làm tăng nồng độ, tác dụng của natalizumab và làm giảm nồng độ, tác dụng của glycosid tim, vắc xin bất hoạt.

Các vắc xin virus sống: Vì cơ chế tự bảo vệ của cơ thể có thể bị giảm do dùng daunorubicin nên nếu dùng đồng thời có thể làm

tăng khả năng nhận lén của virus vắc xin, làm tăng tác dụng phụ, giảm đáp ứng kháng thể. Việc tiêm chủng ở các người bệnh này chỉ có thể được thực hiện khi đã có sự kiểm soát rất chặt chẽ công thức máu và được bác sĩ chuyên khoa có kinh nghiệm sử dụng daunorubicin đồng ý.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc bột để pha tiêm cần bảo quản ở nhiệt độ phòng 15 - 30 °C và tránh ánh sáng. Sau khi pha, dung dịch daunorubicin hydrochlorid nên dùng ngay. Dung dịch ổn định 24 giờ ở nhiệt độ phòng, ổn định 48 giờ ở 2 - 8 °C, tránh ánh sáng.

Thuốc tiêm dung dịch daunorubicin hydrochlorid được bảo quản ở tủ lạnh 2 - 8 °C, tránh ánh sáng. Sau khi pha loãng với natri clorid 0,9%, dung dịch ổn định 24 giờ ở 15 - 30 °C. Dung dịch không có chất bảo quản. Thuốc không dùng hết phải vứt bỏ.

Thuốc tiêm dạng liposom của daunorubicin citrat được bảo quản ở tủ lạnh 2 - 8 °C, không được để đông lạnh, tránh ánh sáng. Dung dịch đã pha loãng với glucose 5% theo hướng dẫn phải dùng ngay, và ổn định được 6 giờ khi bảo quản ở 2 - 8 °C.

Tương ky

Dung dịch tiêm daunorubicin tương ky với heparin natri, dexamethason natri phosphat và các dung dịch thuốc khác (kết tủa hoặc biến màu).

Quá liều và xử trí

Các triệu chứng quá liều bao gồm suy tủy (đặc biệt là giảm bạch cầu hạt), yếu mệt, buồn nôn, nôn.

Cần điều trị hỗ trợ. Hình như hiệu quả điều trị và độc tính không thay đổi bởi thẩm phân màng bụng và lọc thận nhân tạo.

Thông tin qui chế

Daunorubicin 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

Daunocin.

DEFEROXAMIN

Tên chung quốc tế: Deferoxamine.

Mã ATC: V03AC01.

Loại thuốc: Thuốc giải độc do ngộ độc sắt, nhôm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm: Lọ bột đông khô có chứa deferoxamin dưới dạng mesylat 500 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Deferoxamin được dùng như một chất bổ trợ trong điều trị ngộ độc sắt cấp, thuốc có hiệu quả cao khi được dùng sớm. Deferoxamin tác động theo cơ chế tạo phức với sắt bằng cách liên kết các ion sắt (III) vào ba nhóm hydroxamic của phân tử. Phức hợp tạo thành là ferrioxamin, hình thành ở nhiều mô, nhưng chủ yếu là trong huyết tương. Phức hợp này bền, tan trong nước và dễ dàng bài xuất qua thận. Trên lý thuyết, 1 gam deferoxamin mesylat có khả năng gắn được khoảng 85 mg sắt (dưới dạng ion sắt III), nhưng trên thực tế có lẽ không đạt được như vậy. Tuy nhiên, tốc độ tạo phức có vẻ phụ thuộc vào pH và nhanh nhất ở pH acid. Deferoxamin có ái lực cao và đặc hiệu với sắt, tác dụng chủ yếu đối với sắt dự trữ liên kết không chât. Nghiên cứu *in vitro* cho thấy deferoxamin loại được sắt từ ferritin, hemosiderin và ở mức độ yếu hơn từ transferrin, nhưng không loại được sắt từ cytochrom hoặc hemoglobin. Tuy

vậy, nồng độ sắt trong huyết tương giảm có thể còn do sắt chuyển từ máu vào các mô, điều này được quan sát thấy ở cả hai nhóm người bệnh nhiễm độc sắt kiểm chứng và nhóm được điều trị bằng deferoxamin. Deferoxamin không gây tăng bài xuất các chất điện giải và các kim loại vi lượng khác. Deferoxamin cũng tạo pharc với nhôm và tăng thải trừ chất này qua thận và/hoặc có thể loại bỏ bằng thẩm tách. Về lý thuyết, 1 gam deferoxamin mesylat có thể gắn được 41 mg nhôm.

Dược động học

Deferoxamin mesylat hấp thu kém qua đường tiêu hóa (dưới 15%) khi niêm mạc còn nguyên vẹn nhưng hấp thu thuốc có thể tăng ở người bệnh bị nhiễm độc sắt. Sau khi tiêm, thuốc được phân bố rộng khắp trong cơ thể, thể tích phân bố là 2,6 lít/kg ở người khỏe; 1,9 lít/kg ở người thừa sắt mạn tính. Deferoxamin và ferioxamin thải trừ chủ yếu qua nước tiểu. Ferioxamin làm cho nước tiểu có màu hơi đỏ, chứng tỏ có sắt với nồng độ cao trong nước tiểu. Lượng sắt bài xuất dưới dạng ferioxamin biến đổi đáng kể tùy theo từng người bệnh. Đào thải sắt thường cao nhất lúc bắt đầu điều trị, chứng tỏ chỉ có dạng kim loại dễ tiếp cận mới được tao pharc. Không giống sắt, ferioxamin có thể loại bỏ bằng thẩm phân máu.

Chỉ định

Ngộ độc sắt cấp khi liều sắt có thể gây tử vong (180 - 300 mg/kg hoặc hơn tính theo sắt nguyên tố), hoặc khi nồng độ sắt trong huyết thanh trên 450 - 500 microgam/dl hoặc khi có dấu hiệu ngộ độc sắt nặng trên lâm sàng (hôn mê, sốc, hoặc co giật). Phải phối hợp với các biện pháp thường dùng trong ngộ độc sắt.

Thừa sắt mạn tính thứ phát do truyền máu thường xuyên trong điều trị bệnh thalassemia, thiếu máu bẩm sinh và thiếu máu khác. Không được dùng deferoxamin cho trẻ em dưới 3 tuổi khi có sắt dư ít, chỉ dùng khi làm test với deferoxamin thấy sắt bài xuất 1 mg hoặc hơn trong nước tiểu 24 giờ, hoặc nồng độ feritin trong huyết thanh đạt tối 1000 nanogam/ml, hoặc chờ cho trẻ tới 3 tuổi (điều trị sớm có thể làm chậm phát triển).

Chẩn đoán và điều trị nhiễm sắc tố sắt tiên phát. Điều trị tình trạng tích lũy nhôm ở người suy thận (nồng độ nhôm huyết thanh trên 60 microgam/lít).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Nhiễm khuẩn đang tiến triển. Suy thận nặng hoặc vô niệu.

Thận trọng

Tiêm tĩnh mạch nhanh deferoxamin có thể gây hiện tượng da đỏ bừng, mày đay, hạ huyết áp và sốc ở một vài người bệnh. Do vậy, nên dùng deferoxamin tiêm bắp hoặc tiêm truyền tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da chậm.

Thuốc làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn, đặc biệt với *Yersinia enterolitica* và *Y. pseudotuberculosis*. Có thể gây nhiễm khuẩn huyết. Khi có sốt, viêm ruột, viêm ruột đại tràng cấp, đau bụng lan toả hoặc viêm họng, phải ngừng điều trị, làm các xét nghiệm vi khuẩn cần thiết và cho điều trị kháng sinh phù hợp. Sau khi khỏi, lại tiếp tục cho điều trị deferoxamin.

Đục thủy tinh thể có thể xảy ra (tuy hiếm gặp) ở người điều trị bằng deferoxamin dài hạn. Vì vậy cần định kỳ kiểm tra mắt và đo thính lực 3 tháng một lần cho những người bệnh điều trị dài hạn bằng thuốc này, nhất là khi dùng liều cao trên 50 mg/kg/ngày. Nếu phát hiện có nhiễm độc ở mắt, tai, phải giảm liều hoặc tạm ngừng thuốc. Phải thận trọng khi dùng deferoxamin, nhất là khi dùng liều cao, vì có nguy cơ gây hội chứng suy thở cấp ở người lớn.

Phải thận trọng khi dùng deferoxamin cho trẻ nhỏ, nhất là dưới 3 tuổi, vì có nguy cơ làm trẻ chậm phát triển.

Trong trường hợp nghi có tổn thương tim do nhiễm độc sắt, vitamin C

chỉ được dùng ngoài đợt điều trị mạnh bằng deferoxamin. Bổ sung vitamin C chỉ được bắt đầu sau tháng đầu điều trị đều đặn deferoxamin và chỉ ở người bệnh được điều trị đều đặn deferoxamin. Cần thận trọng dùng deferoxamin liều cao ở người bị bệnh não do nhôm vì có thể làm tăng tổn thương thần kinh (thí dụ như co giật) do có thể tăng cấp tính nhôm trong máu. Ngoài ra, deferoxamin có thể thúc đẩy sa sút trí tuệ do thẩm phân. Điều trị trước deferoxamin khi có thừa nhôm có thể làm giảm nồng độ calci huyết thanh và làm nặng thêm chứng tăng năng tuyến cận giáp.

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu trên động vật, deferoxamin đã cho thấy làm chậm cốt hóa và dị dạng xương ở hai loài động vật với liều cao gấp 4,5 lần liều tối đa khuyến cáo ở người. Do đó, thuốc không được dùng cho người mang thai (đặc biệt trong thời kỳ đầu thai kỳ) hoặc ở phụ nữ có thể mang thai trừ khi lợi nhiều hơn nguy cơ cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết thuốc có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Nên thận trọng khi dùng deferoxamin cho bà mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Da: Dau, sưng, ban đỏ, ngứa, nổi mẩn. Đôi khi kèm theo sốt, rét run và mệt.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ có kèm sốc hoặc không, phù mạch.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp.

Thần kinh trung ương: Chóng mặt, cơn động kinh, làm nặng thêm loạn thần kinh ở người bệnh bị bệnh não do nhôm.

Da: Ngứa, ngoại ban, nổi mày đay.

Gan: Tăng transaminase.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy.

Mắt: Nhìn mờ, quáng gà, mù màu, điếc tối, bệnh võng mạc, viêm dây thần kinh thị giác, giác mạc và thùy tinh thể bị ảnh hưởng.

Tai: Ù tai, giảm thính lực.

Có một số trường hợp bị thiếu máu không hồi phục, giảm tiêu cầu, rối loạn cảm giác ngoại vi, dị cảm, giảm chức năng gan, thận, khó thở, chứng xanh tím cũng như một vài trường hợp thẩm nhiễm phổi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Giảm liều nếu có các phản ứng liên quan đến liều dùng như phản ứng ở mắt và tai. Giảm tốc độ tiêm truyền khi có phản ứng trên da.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Deferoxamin mesylat có thể tiêm bắp, truyền tĩnh mạch chậm, hoặc truyền dưới da qua 1 máy tiêm truyền định lượng mang đi được. Tiêm bắp được dùng để điều trị nhiễm độc sắt cấp và cho tất cả các bệnh nhân không bị sốc. Nếu bệnh nhân bị suy tim, hoặc sốc, truyền tĩnh mạch phải chậm. Truyền tĩnh mạch phải chuyển sang tiêm bắp ngay khi có thể. Không khuyến cáo truyền dưới da khi bị nhiễm độc sắt cấp. Trong điều trị nhiễm độc sắt mạn, deferoxamin có thể tiêm truyền chậm dưới da hoặc tiêm bắp; tiêm truyền dưới da được cho là phương pháp có hiệu quả hơn (thí dụ bệnh thalassemia).

Cách pha: Bột vô khuẩn deferoxamin mesylat được hoàn nguyên bằng cách cho thêm 5 hoặc 2 ml nước vô khuẩn để tiêm vào 1 lọ chứa 500 mg thuốc để cho 1 dung dịch chứa 100 mg hoặc 250 mg/ml, tương ứng. Dung dịch đã hoàn nguyên không pha loãng có thể tiêm bắp hoặc tiêm dưới da. Để tiêm truyền tĩnh mạch, dung dịch hoàn nguyên phải được pha vào dung dịch natri clorid 0,9%, dung dịch dextrose 5% hoặc dung dịch Ringer lactat và cho truyền với tốc độ không được quá 15 mg/kg/giờ đối với 1 000 mg đầu tiên. Về sau, tốc độ truyền tĩnh mạch không được vượt quá 125 mg/giờ.

Đối với truyền dưới da, tốc độ truyền phải tùy theo từng trường hợp nhưng thường từ 20 - 40 mg/kg trong 8 - 24 giờ: Thuận tiện nhất là cho truyền vào ban đêm khi phải truyền dưới da 8 - 12 giờ.

Liều dùng:

Ngô độc sắt cấp:

Người lớn: Tiêm bắp 1 g lúc đầu, sau dùng tiếp 2 liều 0,5 g, cách nhau 4 giờ, tùy đáp ứng lâm sàng, có thể cho dùng thêm liều 0,5 g, cứ 4 - 12 giờ một lần, lên tối 6 g/ngày. Hoặc tiêm tĩnh mạch: 15 mg/kg/giờ.

Trẻ em: Tiêm bắp 50 mg/kg/lần, 6 giờ một lần, tối đa 6 g/ngày. Truyền tĩnh mạch 15 mg/kg/giờ, tối đa 6 g/ngày.

Thừa sắt mạn tính do truyền máu nhiều lần: Người lớn và trẻ em: Tiêm bắp 0,5 - 1 g/ngày; ngoài ra, cho truyền tĩnh mạch chậm 2 g deferoxamin cho mỗi đơn vị máu được truyền nhưng phải cho riêng rẽ. Tổng liều mỗi ngày không được quá 1 g khi không truyền máu hoặc 6 g khi truyền máu (ngay cả khi truyền 3 hoặc hơn 3 đơn vị máu hoặc khối lượng hồng cầu). Nếu tiêm truyền dưới da bằng dụng cụ truyền có theo dõi, và mang theo người được, liều thường dùng cho người lớn và trẻ em là 1 - 2 g (20 - 40 mg/kg). Thời gian truyền phải tùy theo từng người bệnh. Ở một số người bệnh, lượng sắt bài xuất sau 8 - 12 giờ truyền bằng lượng sắt bài xuất sau 24 giờ truyền.

Điều trị các bệnh do tích lũy sắt khác (bao gồm cả nhiễm sắt tố sắt nguyên phát): Liều lượng và số lần cho thuốc phụ thuộc vào mức độ nặng của bệnh và tốc độ đào thải sắt trong nước tiểu của từng người bệnh, liều deferoxamin 1 - 4 g/ngày cho tiêm truyền dưới da.

Chẩn đoán nhiễm sắt tố sắt nguyên phát: 0,5 - 1 g hoặc 10 mg/kg cân nặng tiêm bắp và định lượng sắt bài xuất trong nước tiểu 24 giờ. Bệnh nhân bị nhiễm sắt tố sắt nguyên phát bài xuất sắt trên 10 mg sắt trong nước tiểu 24 giờ.

Điều trị nhiễm độc thần kinh (như bệnh não) do nhôm và loạn đường xương (bệnh nhuyễn xương) ở người suy thận mạn chạy thận nhân tạo: Deferoxamin dùng lâu dài có thể làm chậm suy giảm chức năng (thí dụ mất khả năng thực hiện những nhiệm vụ cơ bản đời sống) ở người bị sa sút trí tuệ nhưng không được khuyến cáo vì gây nhiều tác dụng phụ: Truyền trong 1 giờ, tuần 1 lần, vào đường truyền tĩnh mạch của mạch ngoài cơ thể một liều khoảng từ 10 - 20 mg/kg (0,8 g đến 1,2 g). Một phần nhỏ deferoxamin sẽ được loại bỏ trực tiếp vào dịch thẩm tách. Phần còn lại sẽ tạo phức với nhôm trong thời gian giữa 2 lần thẩm phân, và nhôm đã tạo phức với deferoxamin sẽ bị loại trong 2 buổi thẩm phân sau. Thời gian điều trị trong nhiều tháng, và tiếp tục khi còn tác dụng. Hiệu quả được theo dõi bằng test deferoxamin cứ 4 - 6 tháng 1 lần.

Tương tác thuốc

Vitamin C có thể gây rối loạn tim cho người bệnh đang điều trị bằng deferoxamin.

Dùng đồng thời với prochlorperazine có thể gây mất ý thức tạm thời.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản dưới 25 °C, tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Không nên pha thuốc với các dung môi khác ngoài chi dẫn vì thuốc có thể bị tua.

Deferoxamin tương kỵ với heparin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Nhịp tim nhanh, hạ huyết áp và những triệu chứng về tiêu hóa.

Điều trị: Không có thuốc điều trị đặc hiệu. Những dấu hiệu và triệu chứng quá liều có thể hết khi giảm liều. Deferoxamin có thể thải loại được bằng thẩm tách máu.

Thông tin qui chế

Deferoxamin mesylate 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

Desfonak.

DEHYDROEMETIN

Tên chung quốc tế: Dehydroemetine.

Mã ATC: P01AX09.

Loại thuốc: Thuốc diệt ký sinh trùng đơn bào.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dùng dạng muối dehydroemetin hydrochlorid. Cứ 100 mg dạng muối tương đương với 87 mg dạng base.

Thuốc tiêm: Ống tiêm 60 mg/ml, 30 mg/ml, 60 mg/2 ml, 20 mg/2 ml.

Được lý và cơ chế tác dụng

Dehydroemetin là dẫn chất tổng hợp của emetin, có tác dụng được lý và cách dùng tương tự emetin, nhưng ít độc hơn. Dehydroemetin có hoạt tính trên amip (*Entamoeba histolytica*) ở mô (chủ yếu ở thành ruột và gan), ít có tác dụng đối với amip ở lòng ruột. Thuốc có tác dụng diệt amip trực tiếp do cản trở sự chuyển dịch phân tử RNA thông tin đọc theo ribosom, nên ức chế sự tổng hợp protein, nhưng cơ chế tác dụng chính xác còn chưa biết đầy đủ. Dehydroemetin trước đây được dùng chủ yếu để điều trị lỵ amip nặng hoặc áp xe gan do amip, nhưng hiện nay ít dùng; chỉ dùng khi các thuốc khác không có hiệu quả hoặc gây các phản ứng có hại nặng.

Dược động học

Dehydroemetin phải tiêm bắp sâu, vì uống gây kích ứng mạnh, còn tiêm tĩnh mạch rất nguy hiểm do độc tính trên tim.

Sau khi tiêm bắp, thuốc phân bố rộng rãi vào các mô, đặc biệt là gan và phổi.

Dehydroemetin thải qua nước tiểu nhanh hơn emetin, nên ít tích lũy hơn và do đó ít độc hơn emetin. Nửa đời trong huyết tương là 2 ngày, còn của emetin là 5 ngày.

Chỉ định

Bệnh lỵ amip nặng (khi không uống được các thuốc khác hoặc đã dùng các thuốc khác nhưng không đỡ) hoặc áp xe gan do amip. Khi bị amip gan, dehydroemetin thường được dùng với cloroquin; hoặc dùng để thay thế metronidazol tiêm (hoặc các dẫn chất 5-nitroimidazol khác) khi người bệnh không đáp ứng với metronidazol.

Bệnh sán lá gan.

Chỉ dùng thuốc này khi không có các thuốc khác an toàn hơn, hoặc có chống chỉ định.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Suy tim, suy thận.

Người mang thai (xem thêm phần Thời kỳ mang thai).

Thận trọng

Tránh dùng ở người bị bệnh tim, thận, bệnh thần kinh cơ hoặc thể trạng chung quá yếu. Thận trọng khi dùng ở trẻ em. Chỉ nên coi dehydroemetin là thuốc được lựa chọn cuối cùng. Dùng dehydroemetin luôn luôn phải có thầy thuốc theo dõi, nhất là độc tính trên tim. Phải ngừng luyện tập căng thẳng trong 4 - 5 tuần sau khi điều trị.

Thời kỳ mang thai

Dehydroemetin độc với thai. Tuy nhiên, bệnh lý do amip có thể tiến triển trầm trọng và đột ngột vào cuối thai kỳ, trong trường hợp này dùng dehydroemetin có thể cứu sống được người mẹ.

Thời kỳ cho con bú

Cho đến nay vẫn chưa biết thuốc phân phôi vào sữa mẹ đến mức nào.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn của thuốc cũng tương tự như khi dùng emetin nhưng nhẹ và ít gặp hơn.

Các phản ứng tại chỗ: Đau tại chỗ tiêm, dễ tạo thành áp xe. Ban kiếu eczema tại chỗ có thể do vô ý tiêm vào dưới da. Hiếm khi gặp ban da xuất huyết và mày đay.

Tác dụng trên thần kinh cơ: Thường gặp mệt mỏi và đau cơ, đặc biệt là ở các chi và cổ. Cũng có thể xảy ra khó thở. Các triệu chứng này phụ thuộc vào liều và thường là dấu hiệu báo trước độc tính trên tim.

Tác dụng trên tim: Hạ huyết áp, đau vùng trước tim, nhịp tim nhanh và loạn nhịp tim là những biểu hiện thường gặp nhất khi bị tổn thương tim. Những thay đổi điện tâm đồ, đặc biệt là sóng T đặc hoặc đảo ngược và kéo dài khoảng QT là những biểu hiện sớm nhiễm độc tim.

Tác dụng trên hệ tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng.

Dehydroemetin có thể làm tăng các enzym trong gan mà không làm tổn hại nặng trên gan.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần theo dõi cẩn thận nhịp tim và huyết áp. Phải ngừng điều trị ngay, nếu thấy nhịp tim nhanh, hạ huyết áp quá nhiều hoặc điện tâm đồ có biến đổi lớn.

Yêu mệt và đau cơ thường xảy ra trước khi dẫn đến các hậu quả độc nghiêm trọng. Vì vậy, khi thấy các biểu hiện này, cần phải giảm liều.

Không nên dùng dehydroemetin sớm hơn 1,5 - 2 tháng sau khi điều trị bằng emetin, vì dễ gây độc trên tim.

Liều lượng và cách dùng

Người lớn 1 mg/kg/ngày, nhưng tối đa không quá 60 mg/ngày, trong 4 - 6 ngày. Người cao tuổi và người bệnh nặng dùng liều 0,5 mg/kg/ngày.

Trẻ em: 1 mg/kg/ngày, không dùng quá 5 ngày. Cần tiêm thuốc sâu vào bắp thịt. Không tiêm tĩnh mạch vì dễ gây độc cho tim và cũng không hiệu quả hơn. Nếu cần điều trị nhắc lại, phải ngừng thuốc ít nhất 6 tuần.

Khi điều trị lỵ amip, điều trị bổ sung tetracyclin để giảm nguy cơ bội nhiễm.

Khi điều trị áp xe gan do amip, phải uống thêm cloroquin đồng thời hoặc ngay sau điều trị bằng dehydroemetin. Sau khi điều trị bằng dehydroemetin, tất cả người bệnh phải uống thêm diloxanid để loại bỏ amip ở trong lòng ruột kết.

Tương tác thuốc

Tác dụng độc trên tim tăng lên nếu dùng phối hợp với các thuốc có thể gây loạn nhịp tim.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng. Tránh ánh sáng và nóng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Trường hợp quá liều (do chủ ý hay ngẫu nhiên, điều trị trong thời gian quá dài...), triệu chứng nhiễm độc thường là nhịp tim nhanh xoang trên 100 lần/phút, giảm huyết áp, tiếng tim mờ, xuất hiện tiếng ngựa phi. Điện tâm đồ thấy rối loạn tái cung và sóng T đảo ngược, điện thế thấp.

Xử trí: Điều trị triệu chứng.

DESLORATADIN

Tên chung quốc tế: Desloratadine.

Mã ATC: R06AX27.

Loại thuốc: Thuốc kháng histamin H₁.

Dạng thuốc và hàm lượng

Sirô: 0,5 mg/ml.

Viên nén, viên nén bao phim, viên ngâm: 5 mg; 2,5 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Desloratadin là chất chuyển hóa chính có tác dụng của loratadin - một thuốc kháng histamin ba vòng thứ hệ 2, ít có tác dụng ức chế TKTW hơn thứ hệ 1. Thuốc có tác dụng kháng chọn lọc thụ thể H₁ ngoại biên, làm giảm kéo dài triệu chứng của dị ứng, như: viêm mũi dị ứng, mày đay. Desloratadin có thể dùng một mình hoặc phối hợp với một thuốc chống xung huyết như pseudoephedrin sulfat.

Dược động học

Thời gian bắt đầu tác dụng: 1 giờ, thời gian đạt đỉnh tác dụng: 3 giờ, duy trì tác dụng trong 24 giờ. Chuyển hóa ở gan thành chất chuyển hóa có hoạt tính là 3-hydroxydesloratadin (chưa rõ qua enzym đặc hiệu nào), thải trừ theo con đường liên hợp với acid glucuronic. Tỷ lệ gắn với protein huyết tương của desloratadin là 82 - 87%, của 3-hydroxydesloratadin là 85 - 89%. Ở liều điều trị, desloratadin không ảnh hưởng hoặc không bị ảnh hưởng bởi hệ thống enzym chuyển hóa CYP ở gan. Thời gian bán thải là 27 giờ. Thải trừ qua nước tiểu và qua phân (dưới dạng chất chuyển hóa).

Chỉ định

Viêm mũi dị ứng.

Mày đay mạn tính vô căn.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với desloratadin, loratadin, hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Quá liều và nhiễm độc (bao gồm cả tử vong) đã được báo cáo ở trẻ nhỏ dưới 2 tuổi dùng các chế phẩm không kê đơn chứa thuốc kháng histamin, giảm ho, long đờm và chống xung huyết mũi đơn thuần hoặc phối hợp để giảm các triệu chứng của đường hô hấp trên. Cũng chưa có bằng chứng cho thấy hiệu quả rõ ràng của các chế phẩm này ở độ tuổi dưới 2 tuổi và liều thích hợp cũng chưa được công bố. Vì vậy, nên thận trọng khi dùng các thuốc không kê đơn (đơn thuần hoặc phối hợp) chứa thuốc kháng histamin, giảm ho, long đờm và chống xung huyết mũi để giảm ho, giảm triệu chứng cảm cúm cho trẻ dưới 2 tuổi.

Mặc dù hiếm gặp ngủ gà ở các thuốc kháng histamin thứ hệ 2 hơn thứ hệ 1, song có thể xuất hiện ở một số bệnh nhân, do đó phải thận trọng đối với những người lái xe hoặc vận hành máy. Uống rượu cũng nên tránh trong khi dùng thuốc.

Đôi khi có những báo cáo về co giật xuất hiện ở những bệnh nhân dùng thuốc kháng histamin, do đó cũng cần thận trọng khi dùng desloratadin cho những bệnh nhân có tiền sử động kinh.

Desloratadin thải trừ qua thận dưới dạng chất chuyển hóa còn hoạt tính, do đó cần lưu ý giảm liều trên bệnh nhân suy thận. Tương tự, cũng cần giảm liều desloratadin trên bệnh nhân suy gan.

Thời kỳ mang thai

Mặc dù các nghiên cứu trên động vật cho thấy desloratadin không gây quái thai, song cũng nên thận trọng khi dùng desloratadin cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Desloratadin qua được sữa mẹ, vì thế không khuyến cáo sử dụng desloratadin cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp, ADR > 10/100

Dau đầu.

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Mệt mỏi, ngủ gà, chóng mặt.

Dau bụng kinh.

Khô miệng, buồn nôn, khó tiêu.

Dau cơ.

Viêm vùng họng họng.

Liều lượng và cách dùng

Desloratadin được dùng bằng đường uống, một lần một ngày, không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

Liều dùng trung bình: 5 mg/lần/ngày.

Trẻ từ 6 - 11 tháng tuổi: 1 mg, 1 lần/ngày.

Trẻ từ 1 - 5 tuổi: 1,25 mg, 1 lần/ngày.

Trẻ từ 6 - 11 tuổi: 2,5 mg, 1 lần/ngày.

Với bệnh nhân suy gan hoặc suy thận, liều dùng của desloratadin được khuyến cáo là 5 mg, uống cách ngày.

Tương tác thuốc

Desloratadin làm tăng nồng độ và tăng tác dụng của rượu, thuốc kháng cholin, thuốc ức chế TKTW, thuốc ức chế chọn lọc thu hồi serotonin.

Nồng độ và tác dụng của desloratadin có thể tăng lên bởi droperidol, hydroxyzin, chất ức chế P-glycoprotein, pramlintid.

Desloratadin làm giảm nồng độ và giảm tác dụng của thuốc ức chế acetylcholinesterase, benzylpeniciloyl polylysine, betahistin, amphetamine, thuốc cảm ứng P-glycoprotein.

Thức ăn không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của desloratadin.

Có tiềm năng tương tác được động học của desloratadin với các thuốc ảnh hưởng đến enzym chuyển hóa ở microsomes gan như azithromycin, cimetidine, erythromycin, fluoxetine, ketoconazole. Tuy nhiên, không có những thay đổi quan trọng nào về ECG cũng như triệu chứng lâm sàng, thay đổi chức năng sống, hay tác dụng phụ nào được ghi nhận.

Độ ổn định và bảo quản

Sirô, viên nén, viên tan trong miệng: Bảo quản ở nhiệt độ từ 15 - 30°C, tránh ẩm và nhiệt độ quá nóng. Dùng viên tan trong miệng ngay sau khi mở bao bì. Dạng sirô cần tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Chưa phát hiện ra những thay đổi lâm sàng đáng kể khi dùng desloratadin với liều 45 mg/ngày (gấp 9 lần liều điều trị). Trong trường hợp quá liều, điều trị như các biện pháp điều trị thông thường khác, bao gồm giảm hấp thu và điều trị triệu chứng. Desloratadin không được đào thải bằng đường thẩm phân phúc mạc.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Aerius; Aerius Reditabs; Audocals; Bostanex; Bypalin; Celtalex; Cititadin; Delerget; Delevon-5; Deloliz; Delopedil; Depola; Des OD; Descallerg; Desler; Desloget; Deslora; Deslorad; Deslornine; Deslotid; Desratel; Destacure; Destor; DL; D-lor; Dometin; Dozanavir; Dylades; Eslorin-5; Eurodesa; Eurodora; Gesnixe; Ictit; Ladexnin; Loranic; Lorastad D; Loriday; Madolora; Pharmatadin; Qaderlo; Rinofil; Rodeslor; SaViDeslo; SaViDronat; Sedno; Sedtyl; Sketixe; Tadaritin; Tanadeslor; Vaco Loratadine S; Valdes; Zolastyn.

DESMOPRESSIN ACETAT

Tên chung quốc tế: Desmopressin acetate.

Mã ATC: H01BA02.

Loại thuốc: Chống lợi niệu (tương tự vasopressin). Chống xuất huyết.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 0,1 mg; 0,2 mg.

Thuốc tiêm: 4 microgam/ml dung dịch natri clorid 0,9%.

Thuốc nhỏ mũi: Lọ 2,5 ml (nồng độ: 100 microgam/ml, chứa chất bảo quản clorbutol 0,5%).

Thuốc xịt định liều: Lọ 5 ml, chứa 500 microgam gồm 50 liều xịt (chứa chất bảo quản clorbutol 0,5%).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Desmopressin là thuốc tổng hợp tương tự vasopressin có tác dụng chống lợi niệu kéo dài. Thuốc làm tăng tái hấp thu nước do tăng tính thấm tế bào ống gör của thận gây tăng độ thấm thầu nước tiểu, đồng thời làm giảm bài niệu.

Desmopressin còn có tác dụng chống xuất huyết. Thuốc gây tăng hoạt tính của yếu tố đông máu VIII và yếu tố Willebrand trong huyết tương. Ngoài ra, thuốc có thể còn có tác dụng trực tiếp trên thành mạch. Desmopressin gây tăng huyết áp ít hơn nhiều so với vasopressin và ít tác dụng trên cơ trơn phủ tạng.

Dược động học

Hấp thu:

Thuốc được hấp thu qua niêm mạc mũi với sinh khả dụng khoảng 10 - 20%. Khi sử dụng dạng này với liều cho bệnh nhân đái tháo nhạt do thύ sau tuyến yên, tác dụng chống lợi niệu đạt được trong vòng 15 - 60 phút, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 1-5 giờ, tác dụng kéo dài 5 - 21 giờ và cuối cùng hết tác dụng trong vòng 60 - 90 phút nữa. Thời gian tác dụng kéo dài của desmopressin có thể do sự bắt hoạt enzym của desmopressin chậm hơn vasopressin, cũng có thể do sự tích lũy của thuốc ở màng tế bào.

Khi dùng đường uống, thuốc được hấp thu rất ít, sinh khả dụng chỉ khoảng 5% so với dạng hấp thu qua niêm mạc mũi và khoảng 0,16% so với dạng tiêm tĩnh mạch.

Khi truyền tĩnh mạch, desmopressin làm tăng hoạt tính của yếu tố VIII trong vòng 15 - 30 phút và đạt tác dụng tối đa trong khoảng 90 phút đến 3 giờ sau truyền, tác dụng kéo dài 4 - 24 giờ ở những người bệnh bị bệnh hemophilia A nhẹ và kéo dài khoảng 3 giờ ở những người bệnh bị bệnh von Willebrand. Sự tăng hoạt tính của yếu tố VIII tùy thuộc vào liều, có thể tối đa 300 - 400% sau khi truyền tĩnh mạch liều 0,4 microgam/kg. Hoạt tính kháng nguyên liên quan đến yếu tố VIII trong huyết tương cũng đạt tối đa trong vòng 3 giờ sau khi truyền thuốc.

Phân bố: Sự phân bố của desmopressin chưa được xác định đầy đủ. Người ta chưa biết thuốc có qua nhau thai hay không. Desmopressin được phân bố vào sữa.

Sự chuyển hóa của thuốc còn chưa biết rõ. Khác với vasopressin, desmopressin không bị thoái giáng bởi các aminopeptidase hay các peptidase khác cắt oxytocin và vasopressin nội sinh trong huyết tương ở cuối thai kỳ.

Thải trừ: Desmopressin thải trừ chủ yếu qua nước tiểu. Với liều dạng phun xịt 150 - 450 microgam desmopressin acetat (tương đương 1 - 3 lần xịt dung dịch hàm lượng 1,5 mg/ml) nửa đời thải trừ của thuốc là 3,3 - 3,5 giờ. Với thuốc uống, nửa đời thải trừ của desmopressin acetat là không phụ thuộc liều và trung bình là 1,5 - 2,5 giờ.

Sau khi tiêm tĩnh mạch 2 - 3 microgam desmopressin acetat cho những người bệnh đái tháo nhạt do thύ sau tuyến yên, nồng độ

thuốc trong huyết tương giảm xuống theo 2 pha với trung bình nửa đời đầu trong huyết tương là 7,8 phút và trung bình nửa đời kết thúc trong huyết tương là 75,5 phút.

Sự thải trừ của desmopressin giảm dần theo sự suy giảm chức năng thận. Sau khi tiêm tĩnh mạch 2 microgam desmopressin acetat với bệnh nhân có chức năng thận bình thường (Cl_{cr} trung bình 103 ml/phút), với bệnh nhân suy giảm chức năng thận ở mức độ nhẹ (Cl_{cr} trung bình 72 ml/phút), với bệnh nhân suy giảm chức năng thận ở mức độ trung bình (Cl_{cr} trung bình 37 ml/phút), với bệnh nhân suy thận ở mức độ nặng (Cl_{cr} trung bình 16 ml/phút), nửa đời thải trừ của desmopressin trung bình lần lượt là 3,7 giờ ; 4,8 giờ ; 7,2 giờ và 10 giờ.

Chỉ định

Trong đái nhiều và uống nhiều:

Desmopressin được dùng để dự phòng và kiểm soát hiện tượng đái nhiều, uống nhiều, mất nước đi kèm với bệnh đái tháo nhạt do thiếu vasopressin (hormon chống bài niệu) của thùy sau tuyến yên (bệnh đái tháo nhạt do thùy sau tuyến yên); đồng thời được dùng để điều trị hiện tượng đái nhiều và uống nhiều nhất thời do chấn thương hay phẫu thuật vùng tuyến yên. Do hiệu quả của nó, với ưu điểm dễ dùng, thời gian tác dụng dài và tương đối ít tác dụng phụ, desmopressin là thuốc được chọn dùng trong bệnh đái tháo nhạt do trung ương. Để chỉ định cho trẻ em, người ta ưu dùng desmopressin hơn dùng vasopressin tiêm và các thuốc chống lợi niệu đường uống do thuốc đáp ứng tốt hơn và ít gặp tác dụng không mong muốn hơn. Desmopressin không có tác dụng trong điều trị đái tháo nhạt do tâm lý, bệnh thận, hạ kali huyết, tăng calci huyết, hoặc trường hợp dùng demeclocyclin hay lithi.

Chứng đái dầm ban đêm tiên phát

Dùng desmopressin dạng nhô mũi hoặc phun xịt để điều trị chứng đái dầm tiên phát. Có thể dùng riêng hoặc kết hợp với các biện pháp không dùng thuốc khác, thuốc tỏ ra có hiệu lực trong một số trường hợp không đáp ứng với các cách điều trị thông thường.

Bệnh hemophilia A và bệnh von Willebrand typ I

Dùng desmopressin dạng tiêm cho những người bệnh bị hemophilia A nhẹ hoặc bệnh von Willebrand kinh điển từ nhẹ đến trung bình (typ I) có nồng độ yếu tố VIII lớn hơn 5%. Dùng thuốc 15 - 30 phút trước khi phẫu thuật có tác dụng duy trì cầm máu. Thuốc thường làm ngừng chảy máu ở những người có tràn máu khớp tự nhiên hoặc do chấn thương, ồ tụ máu trong cơ hoặc chảy máu niêm mạc.

Chống chỉ định

Những người quá mẫn với desmopressin acetat hay bất kỳ thành phần nào trong chế phẩm.

Không dùng thuốc trong các trường hợp suy tim và những trường hợp khác cần điều trị bằng các thuốc lợi niệu.

Vì có nguy cơ gây kết dính và giảm tiêu cầu, không nên dùng thuốc ở người mắc bệnh von Willebrand typ II B hay typ tiêu cầu (bệnh von Willebrand giả).

Không dùng desmopressin cho những người có nồng độ yếu tố VIII $\leq 5\%$ hoặc cho người bệnh có kháng thể kháng yếu tố VIII. Thuốc không được chỉ định để điều trị bệnh von Willebrand typ III và khi có dạng bất thường của kháng nguyên von Willebrand.

Bệnh nhân suy thận mức độ trung bình và nặng (độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút), bệnh nhân hạ natri huyết hoặc có tiền sử hạ natri huyết.

Bệnh nhân khát nhiều do tâm lý hoặc khát nhiều ở bệnh nhân nghiện rượu.

Thận trọng

Trước khi kê đơn dùng desmopressin, cần loại trừ các trường hợp chẩn đoán khát nhiều do tâm lý và nghiện rượu. Không nên dùng

cho người bệnh trên 65 tuổi và những người bị tăng huyết áp hay bị bệnh tim mạch.

Tất cả các chế phẩm desmopressin nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có nguy cơ nhiễm độc nước và hạ natri máu. Lượng nước uống nên được hạn chế một cách cẩn thận, đặc biệt ở trẻ em và người già, để giảm nguy cơ nhiễm độc nước và hạ natri máu. Tất cả các bệnh nhân điều trị với desmopressin nên được theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng hạ natri máu (ví dụ như nhức đầu, buồn nôn/nôn mửa, giảm natri máu, tăng cân, bồn chồn, mệt mỏi, thở ồ, mất định hướng, chán ăn, mất cảm giác ngon miệng, khó chịu, yếu cơ, co thắt hoặc chuột rút, cảm giác bất thường như ảo giác, giảm ý thức, rối loạn) các triệu chứng nghiêm trọng bao gồm co giật, hôn mê, ngừng thở.

Desmopressin nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân khát nhiều do thói quen hay tâm lý và những bệnh nhân đang sử dụng một số loại thuốc (ví dụ, thuốc chống trầm cảm ba vòng, các thuốc ức chế thu hồi chọn lọc serotonin) do tăng nguy cơ hạ natri máu.

Desmopressin nên được dùng thận trọng ở những bệnh nhân có nguy cơ mất cân bằng nước và điện giải (ví dụ như xơ nang, suy tim, rối loạn chức năng thận).

Thận trọng với bệnh nhân suy động mạch vành, bệnh nhân tăng huyết áp, bệnh nhân mắc các chứng huyết khối vì thuốc có khả năng ảnh hưởng lên huyết khối.

Ở những bệnh nhân đái tháo nhạt, đái nhiều, khát nhiều mà phải đi kèm phẫu thuật hoặc chấn thương vùng đầu nên kiểm soát thể tích nước tiểu và áp lực thẩm thấu trong quá trình điều trị với desmopressin.

Thời kỳ mang thai

Trên lâm sàng, khi dùng desmopressin không thấy các tác dụng không mong muốn trên bào thai. Nghiên cứu về sinh sản ở chuột cống và thỏ khi dùng desmopressin ở liều gấp 12,5 lần liều gây cầm máu thông thường ở người hoặc gấp 125 lần liều chống lợi niệu đều không phát hiện thấy dấu hiệu có hại đối với bào thai. Mặc dù thuốc không có tác dụng co bóp tử cung ở liều chống lợi niệu song vẫn phải cân nhắc giữa khả năng điều trị với những nguy cơ có thể xảy ra.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có những nghiên cứu được kiểm định ở người đang cho con bú. Người ta chưa biết thuốc có bài tiết ra sữa hay không, song vẫn nên dùng thận trọng desmopressin khi đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dạng hấp thu qua niêm mạc mũi: Tác dụng không mong muốn thường ít và nhẹ. Có thể gặp viêm kết mạc, mắt phù nề, rối loạn chảy nước mắt, đau đầu, chóng mặt, suy nhược, ớn lạnh, nghẹt mũi, đau mũi, viêm mũi, chảy máu cam, đau họng, ho, nhiễm trùng đường hô hấp trên, đỏ bừng, buồn nôn, nôn mửa, đau bụng nhẹ hoặc rối loạn tiêu hóa, buồn ngủ, mắt ngủ, đau, đau ngực, đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, kích động với liều thông thường. Liều cao có thể gây tăng huyết áp, co giật, hôn mê do hạ natri huyết. Các tác dụng này thường mất đi khi giảm liều và sói lần dùng, hiếm khi phải ngừng thuốc.

Dạng uống: Desmopressin acetat nói chung được dung nạp tốt khi dùng đường uống, nhưng thuốc bị bắt hoạt nhanh bởi trypsin. Thuốc cũng bị bắt hoạt ở các mô khác nhau bởi các peptidase.

Dạng tiêm: Các tác dụng không mong muốn thường ít và nhẹ, tuy nhiên có thể gặp huyết khối (ví dụ, huyết khối mạch máu não cấp tính, nhồi máu cơ tim cấp tính), đau đầu thoáng qua, buồn nôn, đau bụng nhẹ, đau âm hộ, ban đỏ tại chỗ, sưng, đau, đỏ bừng mặt, tăng nhẹ huyết áp. Các triệu chứng này thường biến mất cùng với việc giảm liều. Với liều lớn, desmopressin có thể gây nhịp tim nhanh,

hạ huyết áp. Nhiễm độc nước và hạ natri máu có thể gặp ở những bệnh nhân sử dụng vasopressin không phải với mục đích chống bài niệu. Phản ứng dị ứng nặng, sốc phản vệ hiếm khi xảy ra với desmopressin acetat dạng tiêm và dạng hấp thu qua niêm mạc mũi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Những tác dụng không mong muốn khi dùng desmopressin thường mất đi khi giảm liều hay giảm số lần điều trị nhưng rất ít khi cần thiết phải ngừng hẳn thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc dùng qua đường mũi

Dai tháo nhạt do trung ương

Liều thường dùng ở người lớn: Liều khởi đầu 10 microgam, dùng buổi tối trước khi đi ngủ. Có thể tăng thêm các liều 2,5 microgam vào ban đêm cho tới khi ngủ yên giấc. Nếu lượng nước tiểu vẫn nhiều, có thể cho thêm một liều buổi sáng 10 microgam và bổ sung thêm liều để thu được tác dụng mong muốn. Để duy trì, cho dùng 10 - 40 microgam/ngày, liều duy nhất hay chia thành 2 hoặc 3 liều trong một ngày. Thường 1/4 đến 1/3 số người bệnh dùng liều duy nhất trong một ngày để duy trì là thích hợp nhưng cũng có một số người bệnh cần phải dùng 3 liều trong một ngày.

Liều thường dùng ở trẻ em: Chưa xác định được liều dùng cho trẻ dưới 3 tháng tuổi.

Trẻ từ 3 tháng đến 12 tuổi: Cho liều khởi đầu 5 microgam vào buổi tối trước khi đi ngủ, có thể tăng thêm các liều 2,5 microgam vào ban đêm cho tới khi ngủ yên giấc. Nếu lượng nước tiểu vẫn nhiều, có thể cho thêm một liều buổi sáng 5 microgam và điều chỉnh để có đáp ứng mong muốn. Để duy trì, cho dùng 2 - 4 microgam/kg/ngày hoặc 5 - 30 microgam/ngày với liều duy nhất hay chia thành 2 liều trong một ngày. Nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả cho bệnh nhân.

Dai dầm ban đêm

Liều thường dùng cho người lớn và trẻ em trên 6 tuổi: Khởi đầu bơm vào mỗi mũi 10 microgam vào buổi tối trước khi đi ngủ (tổng liều trong một ngày là 20 microgam). Liều duy trì tùy theo đáp ứng của người bệnh, có thể thay đổi từ 10 - 40 microgam trong một ngày.

Trẻ em dưới 6 tuổi: Chưa xác định được liều dùng.

Thuốc tiêm

Chống lợi niệu: Người lớn, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch (trực tiếp) hoặc dưới da 2 - 4 microgam/ngày, thường chia thành 2 liều tiêm vào buổi sáng và buổi tối.

Chống xuất huyết: Người lớn và trẻ em 3 tháng tuổi trở lên, cân nặng trên 10 kg, truyền tĩnh mạch 0,3 microgam/kg pha loãng trong 50 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9%, truyền chậm 15 - 30 phút, liều có thể nhắc lại.

Ở trẻ em 3 tháng tuổi trở lên, cân nặng 10 kg hoặc ít hơn: Truyền tĩnh mạch 0,3 microgam/kg pha loãng trong 10 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9% và truyền chậm 15 - 30 phút; liều có thể nhắc lại tùy theo kết quả xét nghiệm và tình trạng của người bệnh.

Không dùng cho trẻ em dưới 3 tháng tuổi.

Viên nén

Dai tháo nhạt do trung ương: Ở người lớn và trẻ em, liều khởi đầu uống 0,1 mg, 3 lần/ngày. Tổng liều bình thường 0,2 - 1,2 mg/ngày. Liều duy trì là 0,1 - 0,2 mg, 3 lần/ngày.

Dai dầm ban đêm: Người lớn và trẻ em trên 5 tuổi, uống 0,2 mg vào buổi tối trước khi đi ngủ, chỉ khi cần mới tăng liều tối 0,4 mg. Cần đánh giá lại nhu cầu tiếp tục điều trị sau ba tháng bằng cách không dùng desmopressin trong một thời gian ít nhất một tuần.

Tương tác thuốc

Ít có tương tác thuốc đặc biệt. Cần thận trọng khi dùng desmopressin ở những người bệnh đang điều trị bằng lithi, epinephrin liều cao,

demeccocylin, heparin hay rượu vì những chất này có thể làm giảm tác dụng chống lợi niệu của desmopressin.

Các thuốc như clorpropamid, ure hay fludrocortison có thể làm tăng đáp ứng chống lợi niệu. Nếu dùng clofibrat đồng thời với desmopressin sẽ gây tăng và kéo dài tác dụng chống lợi niệu của desmopressin. Các chất có tác dụng giải phóng hormon chống lợi niệu như thuốc chống trầm cảm 3 vòng, clorpromazin và carbamazepin có thể gây tác dụng hiệp đồng chống lợi niệu và tăng nguy cơ giữ nước trong cơ thể. Indomethacin có thể gây tăng mức độ đáp ứng với desmopressin nhưng không kéo dài.

Độ ổn định và bảo quản

Dung dịch desmopressin acetat dạng nhỏ mũi hoặc phun mù có sẵn trên thị trường được bảo quản ở 2 - 8 °C, tránh làm đông lạnh và tránh ánh sáng. Hạn dùng 1 năm kể từ ngày sản xuất. Mặc dù dạng này luôn cần được để lạnh, song thuốc cũng bền vững ở nhiệt độ phòng (22 °C) trong 3 tuần, trong lọ kín và tiệt trùng.

Desmopressin acetat tiêm được bảo quản ở 2 - 8 °C, tránh để đông lạnh.

Desmopressin acetat viên được bảo quản ở nhiệt độ phòng trong khoảng 15 - 30 °C, tránh tiếp xúc với nhiệt độ hay ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Dùng quá liều desmopressin có thể dẫn đến giảm natri huyết và co giật. Thuốc làm tăng nguy cơ giữ nước. Nếu natri huyết giảm, ngừng dùng desmopressin ngay và hạn chế nước cho tới khi natri huyết thanh trở về bình thường. Nếu bị giữ nước nặng cần dùng furosemid.

Thông tin qui chế

Desmopressin 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.

DEXAMETHASON

Tên chung quốc tế: Dexamethasone.

Mã ATC: A01AC02, C05AA09, D07AB19, D07XB05, D10AA03, H02AB02, R01AD03, S01BA01, S01CB01, S02BA06, S03BA01.

Loại thuốc: Glucocorticoid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Còn ngọt: 0,1 mg/ml, 0,5 mg/5 ml.

Dung dịch uống: 2 mg/5 ml, 0,5 mg/5 ml.

Viên nén: 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg, 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg.

Dung dịch tiêm dexamethason natri phosphat: 4 mg/ml, 10 mg/ml tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm vào khớp, tiêm vào thương tổn, tiêm vào mô mềm. Dung dịch tiêm dexamethason natri phosphat 24 mg/ml, chỉ dùng tiêm tĩnh mạch.

Hỗn dịch tiêm dexamethason acetat 8 mg/ml, chỉ dùng tiêm bắp, tiêm vào khớp, tiêm vào thương tổn, tiêm vào mô mềm. Tuyệt đối không tiêm tĩnh mạch.

Thuốc tra mắt: Dung dịch dexamethason natri phosphat 0,1%. Thuốc mỡ: 0,05%, 0,1%.

Thuốc tai - mũi - họng: Dung dịch nhô tai 0,1%, dung dịch phun mũi 0,25%.

Thuốc dùng ngoài da: Kem dexamethason natri phosphat 1 mg/1 g.

Thuốc phun: 10 mg/25 g.

Chú ý:

Hàm lượng và liều lượng của dexamethason natri phosphat được tính theo dexamethason base (1,1 mg dexamethason natri phosphat

tương ứng với khoảng 1 mg dexamethason phosphat. 1,2 mg dexamethason phosphat tương ứng với khoảng 1 mg dexamethason base).

Hàm lượng và liều lượng của dexamethason acetat được tính theo dexamethason base (1,1 mg dexamethason acetat tương ứng với 1 mg dexamethason base).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dexamethason là fluomethylprednisolon, glucocorticoid tổng hợp, hầu như không tan trong nước. Các glucocorticoid tác dụng bằng cách gắn kết vào thụ thể ở tế bào, chuyển vị vào nhân tế bào và ở đó tác động đến một số gen được dịch mã. Các glucocorticoid cũng còn có một số tác dụng trực tiếp, có thể không qua trung gian gắn kết vào thụ thể. Dexamethason có các tác dụng chính của glucocorticoid là chống viêm, chống dị ứng và ức chế miễn dịch, còn tác dụng đến cân bằng điện giải thì rất ít. Về hoạt lực chống viêm, dexamethason mạnh hơn hydrocortison 30 lần, mạnh hơn prednisolon 7 lần.

Dexamethason được dùng uống, tiêm bắp, tiêm tại chỗ, hít hoặc bôi tai chỗ, để điều trị các bệnh mà corticosteroid được chỉ định (trừ suy tuyến thượng thận) như sốc do chảy máu, do chấn thương, do phẫu thuật, hoặc do nhiễm khuẩn; phù nề do u não; các bệnh viêm khớp và mô mềm như viêm khớp dạng thấp, điều trị ngắn ngày dị ứng cấp tính tự khỏi, như phù thâm kinh - mạch, hoặc các giai đoạn cấp, nặng lên của các bệnh dị ứng mạn tính, như hen phế quản hoặc bệnh huyết thanh. Dùng dexamethason phải kết hợp với điều trị kháng sinh toàn thân và các biện pháp hỗ trợ, khi cần. Dexamethason cũng được dùng tại chỗ để tra vào kết mạc, ống tai ngoài hoặc niêm mạc mũi để điều trị triệu chứng viêm hay dị ứng ở ống tai ngoài hoặc mắt. Liệu pháp corticosteroid tra mắt không chữa khỏi bệnh nên cần xác định hoặc loại trừ nguyên nhân viêm, nếu có thể.

Với liều tác dụng dược lý, dexamethason dùng toàn thân gây ức chế tuyến yên giải phóng corticotropin (ACTH), làm cho vỏ tuyến thượng thận ngừng tiết hormon corticosteroid nội sinh (gây suy vỏ tuyến thượng thận thứ phát). Nếu cần thiết phải điều trị bằng glucocorticoid lâu dài, chỉ dùng thuốc với liều thấp nhất có thể và thường chỉ dùng như một thuốc hỗ trợ cho điều trị khác. Khi ngừng liều pháp toàn thân với liều dược lý, phải giảm liều dần, cho đến khi chức năng của trực dưới đồi - yên - thượng thận được hồi phục.

Dược động học

Nhìn chung, các corticoid được hấp thu tốt từ đường tiêu hóa, và cũng được hấp thu tốt ở ngay vị trí dùng thuốc và sau đó được phân bố vào tất cả các mô trong cơ thể. Thuốc qua nhau thai và một lượng nhỏ qua sữa. Sau khi tiêm, dexamethason natri phosphat thủy phân nhanh thành dexamethason. Khi uống, thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương là 1 - 2 giờ; khi tiêm bắp là khoảng 8 giờ; khi tiêm tĩnh mạch với liều 20 mg, nồng độ đỉnh xuất hiện trong huyết tương sau 5 phút. Thuốc cũng liên kết với protein huyết tương (tới 77%) và chủ yếu là albumin. Thuốc được hấp thu cao ở gan, thận và các tuyến thượng thận. Chuyển hóa ở gan chậm và thái trừ chủ yếu qua nước tiểu (65% liều bài tiết qua nước tiểu trong vòng 24 giờ), hầu hết ở dạng steroid không liên hợp. Nửa đời huyết tương là 3,5 - 4,5 giờ, nhưng khi nói đến tác dụng, thường dùng nửa đời sinh học. Nửa đời sinh học của dexamethason là 36 - 54 giờ, do vậy thuốc đặc biệt thích hợp với các bệnh cần có glucocorticoid tác dụng liên tục.

Chỉ định

Liệu pháp không đặc hiệu bằng steroid, khi cần điều trị tích cực, như điều trị trạng thái hen, bệnh dị ứng nặng, phản ứng sau truyền máu, viêm thanh quản rít.

Dùng phối hợp với các cách điều trị khác trong phù nề, trong sốc do nhiều nguyên nhân khác nhau.

Phòng ngừa bằng steroid trong phẫu thuật khi dự trữ glucocorticoid được coi là không đủ, trừ suy vỏ tuyến thượng thận tiên phát (bệnh Addison).

Dùng dexamethason trước khi sinh trong chuyển dạ trước kỳ hạn (giữa 24 và 34 tuần) để thúc đẩy quá trình trưởng thành thai (ví dụ phổi, mạch máu não).

Liệu pháp bổ trợ bằng dexamethason trong điều trị viêm màng não phế cầu.

Dùng dexamethason để chẩn đoán và thử nghiệm hội chứng Cushing, phân biệt bệnh Cushing (tăng sản tuyến thượng thận do khuyết tật từ tuyến yên) và những dạng khác của hội chứng Cushing (do bài tiết lạc vị ACTH từ những khối u không thuộc tuyến yên hoặc do bài tiết cortisol từ những khối u tuyến thượng thận).

Dexamethason cũng được áp dụng nhiều để ngăn ngừa buồn nôn và nôn do hóa trị liệu ung thư gây ra.

Điều trị tại chỗ: Tiêm trong và quanh khớp ở người bệnh viêm khớp dạng thấp, thoái hóa xương khớp, viêm quanh khớp, viêm móm lồi cầu. Còn được dùng tại chỗ trong một số trường hợp bệnh lý tai mũi họng, nhãn khoa, ngoài da.

Chống chỉ định

Quá mẫn với dexamethason hoặc các hợp phần khác của chế phẩm; nhiễm nấm toàn thân, sốt rét thể não, nhiễm virus tại chỗ hoặc nhiễm khuẩn lao, lâu chưa kiểm soát được bằng thuốc kháng khuẩn và khớp bị hủy hoại nặng, trong nhãn khoa do nhiễm virus (*Herpes simplex* mắt thể hoạt động), nhiễm nấm hoặc nhiễm khuẩn lao ở mắt.

Thận trọng

Ở người bệnh nhiễm khuẩn hoặc nghi ngờ nhiễm khuẩn, phải đặc biệt chú ý và điều trị bằng các thuốc kháng khuẩn đặc hiệu là cần thiết trước tiên, do tác dụng ức chế miễn dịch nên dexamethason có thể gây nên những cơn kịch phát và lan rộng nhiễm khuẩn. Tuy nhiên, người viêm màng não nhiễm khuẩn cần phải dùng dexamethason trước khi dùng các thuốc kháng khuẩn đặc hiệu để đề phòng viêm não do phản ứng với các mảnh xác vi khuẩn đã bị thuốc kháng khuẩn hủy diệt. Ở người loãng xương, hoặc mới phẫu thuật ruột, loạn tâm thần, loét dạ dày tá tràng, thủng giác mạc, đái tháo đường, tăng huyết áp, suy tim, suy thận, lao, thì cần phải theo dõi chặt chẽ và điều trị tích cực các bệnh đó nếu cần phải dùng dexamethason.

Thời kỳ mang thai

Các glucocorticoid có khả năng gây quái thai ở động vật. Tuy nhiên, điều đó không hoàn toàn đúng với người. Thuốc có thể làm giảm trọng lượng nhau thai và trọng lượng thai nhi. Thuốc cũng có thể gây ức chế tuyến thượng thận ở trẻ sơ sinh nếu người mẹ dùng thuốc kéo dài. Dùng glucocorticoid trước khi đẻ non đã chứng minh có khả năng bảo vệ chống nguy cơ hội chứng suy hô hấp sơ sinh và bệnh loạn sản phổi - phế quản do đẻ non.

Thời kỳ cho con bú

Dexamethason vào sữa mẹ và có nguy cơ đối với trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Rối loạn điện giải: Hạ kali huyết, giữ natri và nước gây tăng huyết áp và phù nề.

Nội tiết và chuyển hóa: Hội chứng dạng Cushing, giảm bài tiết ACTH, teo tuyến thượng thận, giảm dung nạp glucid, rối loạn kinh nguyệt.

Cơ xương: Teo cơ hồi phục, loãng xương, gãy xương bệnh lý, nứt đốt sống, hoại tử xương vô khuẩn.

Tiêu hóa: Loét dạ dày tá tràng, loét chảy máu, loét thủng, viêm tụy cấp.

Da: Teo da, ban đỏ, bầm máu, râm lông.

Thần kinh: Mất ngủ, sảng khoái.

Hít gấp: $1/1\ 000 < ADR < 1/100$

Quá mẫn, đôi khi gây choáng phản vệ, tăng bạch cầu, huyết khối tắc mạch, tăng cân, ngon miệng, buồn nôn, khó ợ, náu, áp xe vô khuẩn.

Triệu chứng và các dấu hiệu ngừng thuốc: Giảm quá nhanh liều thuốc sau khi điều trị kéo dài có thể dẫn tới suy thượng thận cấp, hạ huyết áp và chêt. Ngừng thuốc đôi khi giống như tái phát bệnh. Điều trị tại chỗ, đặc biệt dùng trên diện rộng, khi da bị rách, hoặc khi nhỏ mũi, thuốc có thể hấp thu với số lượng đủ để gây tác dụng toàn thân. Điều trị kéo dài các sản phẩm tra mắt chứa corticosteroid gây tăng áp lực trong mắt và giảm thị lực.

Liều lượng và cách dùng

Hoạt tính chống viêm của 750 microgam dexamethason tương đương khoảng 5 mg prednisolon.

Dexamethason: Viên, cồn ngọt, dung dịch hoặc dung dịch đậm đặc.

Liều ban đầu người lớn: Uống 0,75 - 9 mg/ngày, tùy theo bệnh và thường chia làm 2 - 4 lần. Bệnh ít trầm trọng có thể dùng liều thấp hơn 0,75 mg/ngày, còn bệnh trầm trọng có thể cần liều cao hơn 9 mg/ngày.

Trẻ em: Uống 0,02 - 0,3 mg/kg/ngày, hoặc 0,6 - 10 mg/m²/ngày chia làm 3 - 4 lần.

Dexamethason acetat: Tiêm bắp, trong khớp, trong tổn thương hoặc trong mô mềm.

Không tiêm bắp khi cần có tác dụng ngay và ngắn. Liều tiêm bắp ban đầu thông thường ở người lớn: 8 - 16 mg. Nếu cần, có thể cho thêm liều cách nhau 1 - 3 tuần.

Tiêm trong tổn thương: Liều thông thường là 0,8 - 1,6 mg/noi tiêm.

Tiêm trong khớp hoặc mô mềm: Liều thường dùng 4 - 16 mg, tùy theo vị trí vùng bệnh và mức độ viêm. Liều có thể lặp lại, cách nhau 1 - 3 tuần. Liều dexamethason acetat cho trẻ em dưới 12 tuổi chưa được xác định.

Dexamethason natri phosphat: Hít qua miệng, tiêm trong khớp, trong bao hoạt dịch, trong tổn thương mô mềm, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch. Thuốc được chỉ định tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch trong những trường hợp cấp cứu hoặc khi người bệnh không thể uống được. Cần lưu ý là tuy dexamethason natri phosphat được hấp thu nhanh tại vị trí tiêm bắp nhưng tỉ lệ hấp thu của thuốc vẫn chậm hơn so với tiêm tĩnh mạch.

Khi truyền tĩnh mạch, thuốc có thể được hòa loãng trong dung dịch tiêm dextrose hoặc natri clorid. Liều lượng dexamethason natri phosphat được tính theo dexamethason phosphat.

Liều tiêm bắp hoặc tĩnh mạch tùy thuộc vào bệnh và đáp ứng của người bệnh, nhưng liều ban đầu thường trong phạm vi từ 0,5 đến 24 mg/ngày.

Trẻ em có thể dùng 6 - 40 microgam/kg hoặc 0,235 - 1,2 mg/m², tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch, 1 hoặc 2 lần/ngày.

Sốc (do các nguyên nhân):

Liều 1 - 6 mg/kg dexamethason phosphat tiêm tĩnh mạch 1 lần hoặc 40 mg tiêm tĩnh mạch cách nhau 2 - 6 giờ/lần, nếu cần. Một cách khác, lúc đầu tiêm tĩnh mạch 20 mg, sau đó truyền tĩnh mạch liên tục 3 mg/kg/24 giờ. Điều trị sốc nặng dùng liều 2 - 6 mg/kg dexamethason natri phosphat tiêm tĩnh mạch chậm, thời gian tiêm tối thiểu là 3 - 5 phút. Liều pháp liều cao phải được tiếp tục cho tới khi người bệnh ổn định và thường không được vượt quá 48 - 72 giờ.

Phù não:

Tiêm tĩnh mạch liều ban đầu tương ứng với 10 mg dexamethason phosphat, tiếp theo tiêm bắp 4 mg cách nhau 6 giờ/lần, cho tới khi hết triệu chứng phù não. Đáp ứng thường rõ trong vòng 12 - 24 giờ và liều lượng có thể giảm sau 2 - 4 ngày và ngừng dần trong thời gian từ 5 - 7 ngày. Khi có thể, thay tiêm bắp bằng uống dexamethason (1 - 3 mg/lần, uống 3 lần mỗi ngày). Có thể dùng phác đồ liều cao hơn nhiều trong phù não cấp để dọa tính mạng, liều ban đầu tương ứng với 50 mg dexamethason natri phosphat tiêm tĩnh mạch, đồng thời giảm dần cứ 2 giờ giảm 8 mg liều tiêm tĩnh mạch trong thời gian 7 đến 13 ngày. Đối với người bệnh có u não không mổ được hoặc tái phát, liều duy trì dexamethason phosphat 2 mg, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, 2 hoặc 3 lần mỗi ngày, có thể có hiệu quả làm giảm triệu chứng tăng áp lực nội sọ. Liều trẻ em: Tiêm tĩnh mạch liều ban đầu 1 - 2 mg/kg/ngày (một liều đơn); liều duy trì 1 - 1,5 mg/kg/ngày (tối đa 16 mg/ngày), chia làm nhiều liều cách nhau 4 - 6 giờ, ngừng dần trong thời gian từ 1 - 6 tuần).

Để phòng mất thính lực và di chứng thần kinh trong viêm màng não do H. influenzae hoặc phế cầu: 10 mg dexamethason phosphat, tiêm tĩnh mạch 4 lần/ngày, tiêm cùng lúc hoặc trong vòng 20 phút trước khi dùng liều kháng sinh đầu tiên và tiếp tục trong 4 ngày.

Dự phòng hội chứng suy thở ở trẻ sơ sinh:

Tiêm bắp cho mẹ, bắt đầu ít nhất 24 giờ hoặc sớm hơn (tốt nhất 48 - 72 giờ) trước khi chuyển dạ để sớm: 4 mg cách nhau 8 giờ/lần, trong 2 ngày.

Bệnh dị ứng: Dị ứng cấp tính tự ổn định hoặc đợt cấp tính của dị ứng mạn.

Ngày đầu, tiêm bắp dexamethason phosphat 4 - 8 mg; ngày thứ 2 và 3, uống dexamethason 3 mg chia làm 2 liều; ngày thứ tư, uống 1,5 mg chia làm 2 liều; ngày thứ năm và sáu, uống mỗi ngày 1 liều duy nhất 0,75 mg, sau đó ngừng.

Bệnh do viêm:

Tiêm trong khớp: Khớp gối 2 - 4 mg. Khớp nhỏ hơn: 0,8 - 1 mg. Bao hoạt dịch: 2 - 3 mg. Hạch: 1 - 2 mg. Bao gân: 0,4 - 1 mg. Mô mềm: 2 - 6 mg. Có thể tiêm lặp lại cách 3 - 5 ngày/lần (bao hoạt dịch) hoặc cách 2 - 3 tuần/lần (khớp).

Phòng nôn và buồn nôn do hóa trị liệu ung thư: Dự phòng: Uống, tiêm tĩnh mạch 10 - 20 mg trước hóa trị liệu 15 - 30 phút vào mỗi ngày điều trị.

Chế độ tiêm truyền liên tục: Uống hoặc tiêm tĩnh mạch 10 mg/12 giờ vào mỗi ngày điều trị.

Hóa trị liệu gây nôn nhẹ: Uống, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch 4 mg mỗi 4 - 6 giờ.

Buồn nôn/nôn thể chậm: Uống 4 - 10 mg/lần, 1 - 2 lần/ngày, trong 2 - 4 ngày hoặc 8 mg/12 giờ trong 2 ngày; sau đó 4 mg/12 giờ trong 2 ngày hoặc 20 mg trước hóa trị liệu 1 giờ; sau đó 10 mg sau hóa trị liệu 12 giờ; sau đó 8 mg/12 giờ cho 4 liều; sau đó 4 mg/12 giờ cho 4 liều.

Liều trẻ em chống nôn (trước hóa trị liệu): Tiêm tĩnh mạch 10 mg/m² (liều khởi đầu), tiếp theo dùng liều 5 mg/m²/6 giờ khi cần hoặc 5 - 20 mg trước hóa trị liệu 15 - 30 phút.

Viêm tắc thanh quản (Croup): Bệnh nhẹ chủ yếu là tự ổn định, nhưng dùng liều uống duy nhất dexamethason 150 microgam/kg có thể khỏi bệnh. Bệnh nặng (hoặc bệnh nhẹ nhưng có thể gây biến chứng) cần phải nhập viện, tại bệnh viện cho uống liều 150 microgam/kg thường sẽ giảm các triệu chứng; nếu cần có thể cho dùng lặp lại sau 12 giờ.

Rút ống hoặc phì khí quản: Uống, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch 0,5 - 2 mg/kg/ngày chia làm nhiều liều cách nhau 6 giờ, dùng trước khi rút ống 24 giờ và sau đó tiếp tục dùng 4 - 6 liều.

Chẩn đoán hội chứng Cushing: Uống 0,5 mg dexamethason cách

6 giờ một lần trong 48 giờ (lấy nước tiêu người bệnh trong 24 giờ để xác định nồng độ bài tiết của 17-hydroxycorticosteroid).

Phân biệt hội chứng Cushing do thừa ACTH với hội chứng Cushing do nguyên nhân khác: Uống 2 mg dexamethason cách 6 giờ một lần trong 48 giờ (lấy nước tiêu người bệnh trong 24 giờ để xác định nồng độ bài tiết của 17-hydroxycorticosteroid).

Nhân khoa: Nhỏ 1 - 2 giọt hỗn dịch tra mắt dexamethason hay dung dịch tra mắt dexamethason natri phosphat vào túi kết mạc mỗi giờ một lần vào ban ngày và 2 giờ một lần vào ban đêm đối với liệu pháp khởi đầu trong trường hợp bệnh nặng. Viêm nhẹ hoặc vừa hoặc khi có đáp ứng tốt ở bệnh nặng, có thể giảm liều tra mắt mỗi lần 1 giọt cách nhau 4 - 8 giờ. Một cách khác, tra vào túi kết mạc 1,25 - 2,5 cm thuốc mỡ dexamethason natri phosphat 3 hoặc 4 lần/ngày lúc bắt đầu và sau đó 1 hoặc 2 lần/ngày. Cũng có thể tra thuốc mỡ vào ban đêm và dùng hỗn dịch hoặc dung dịch vào ban ngày để giảm các lần tra mắt ban đêm đối với các dạng thuốc nước. Nếu trong vòng vài ngày mà không giảm bệnh thì dừng thuốc và dùng liệu pháp khác. Thời gian điều trị phụ thuộc vào loại bệnh và tình trạng nặng nhẹ, có thể từ vài ngày đến vài tuần, tránh điều trị dài ngày. Khi ngừng thuốc phải giảm liều dần dần.

Điều trị tai: Nhỏ vào ống tai 3 - 4 giọt dung dịch nhỏ tai hoặc dung dịch tra mắt 0,1% dexamethason natri phosphat, 2 - 3 lần trong ngày. Hoặc có thể dùng bắc gạc bão hòa dung dịch nhỏ tai hoặc tra mắt nhét vào ống tai và để yên trong ống tai 12 - 24 giờ. Có thể lặp lại điều trị này nếu cần. Thời gian điều trị có thể từ vài ngày đến vài tuần. Sau khi có đáp ứng tốt, cần giảm liều và ngừng thuốc.

Nguyên tắc chung: Liều dùng cần thay đổi tùy theo từng người bệnh, mức độ viêm, diện viêm rộng hẹp, vị trí viêm và đáp ứng của người bệnh. Để giảm thiểu các tác dụng phụ, nên dùng liều nhỏ nhất có hiệu quả điều trị.

Thuốc có thời gian tác dụng dài (36 - 54 giờ) nên khi dùng liều cách nhau thì không có thời gian để phục hồi tuyến thượng thận giữa các liều.

Chứng suy thượng thận thứ cấp vì thuốc, có thể do ngừng thuốc quá nhanh, và có thể được hạn chế bằng cách giảm liều từ từ sau nhiều tuần hoặc nhiều tháng tùy thuộc vào liều dùng, thời gian điều trị, nhưng vẫn có thể còn tồn tại nhiều tháng sau khi đã ngừng thuốc. Người bệnh cần tránh uống rượu, hạn chế cafein; không được giảm liều hoặc ngừng thuốc mà không được sự chấp thuận của bác sĩ; tránh phơi nhiễm với các bệnh sởi, thủy đậu; nếu bị phơi nhiễm cần thông báo ngay cho thầy thuốc; báo cho thầy thuốc biết nếu có đau thắt ngực bao gồm sốt và các triệu chứng khác của nhiễm khuẩn. Người bệnh cần thông báo với thầy thuốc biết là đang dùng liệu pháp corticosteroid trước khi có một phẫu thuật nào đó hoặc bị thương. Đối với các thuốc dùng tại chỗ như mắt, tai mũi họng, ngoài da... cần xem kỹ hướng dẫn sử dụng của từng chế phẩm.

Tương tác thuốc

Tránh dùng đồng thời dexamethason với các thuốc sau đây: Everolimus, natalizumab, nilotinib, nisoldipin, ranolazin, tolvaptan, vắc xin (sóng).

Tăng tác dụng/dộc tính: Dexamethason có thể làm tăng tác dụng của amphotericin B, các chất ức chế acetylcholinesterase, cyclosporin, lenalidomid, thuốc lợi tiểu quai, natalizumab, thalidomid, thuốc chống viêm không steroid (chất ức chế COX-2), thuốc chống viêm không steroid (không chọn lọc), thuốc lợi tiểu quai, thuốc lợi tiểu thiazid, vắc xin (sóng), warfarin.

Tác dụng của dexamethason có thể tăng bởi: Aprepitant; asparaginase; các chất chẹn kênh calci (không dihydropyridin); các chất chống nấm (các dẫn xuất azol, tác dụng toàn thân); các chất ức chế CYP3A4 (vừa); các chất ức chế CYP3A4 (mạnh); các dẫn xuất estrogen; các chất phong bế thần kinh cơ (không khử cực); các

chất ức chế P-glycoprotein; các kháng sinh quinolon; dasatinib; salicylat; trastuzumab.

Dexamethason có thể làm giảm tác dụng của các chất nền CYP3A4, các chất nền P-glycoprotein; các tác nhân chống đái tháo đường; calcitriol; caspofungin; corticorelin; dabigatran etexilate; everolimus; isoniazid; maraviroc; nilotinib; nisoldipin; ranolazin; các salicylat; sorafenib; tolvaptan; vắc xin (bất hoạt).

Tác dụng của dexamethason có thể giảm bởi: Aminoglutethimid; barbiturat; các chất thu giữ acid mật; các chất cảm ứng CYP3A4 (mạnh); các chất gây cảm ứng p-glycoprotein; các chất kháng acid; các dẫn xuất rifamycin, deferasirox; primidon.

Dùng liệu pháp corticosteroid tác dụng toàn thân có thể cần chế độ ăn uống tăng lượng kali, vitamin A, vitamin B₆, C, D, folat, calci, kẽm và phospho và giảm natri.

Các barbiturat, phenytoin, rifampicin, rifabutin, carbamazepin, ephedrin, aminoglutethimid có thể làm tăng thanh thải corticosteroid nên làm giảm tác dụng điều trị.

Corticoid đối kháng tác dụng của các tác nhân gây hạ đường huyết (kể cả insulin), thuốc hạ huyết áp và thuốc lợi tiểu. Corticosteroid làm tăng tác dụng hạ kali huyết của acetazolamide, các thiazid lợi tiểu quai, carbenoxolone.

Hiệu lực của các dẫn chất cumarin chống đông máu có thể tăng khi dùng đồng thời với corticoid, nên cần kiểm tra chặt chẽ thời gian prothrombin để tránh chảy máu tự phát.

Sự thanh thải salicylat tăng khi dùng đồng thời với corticoid, vì vậy khi ngừng corticoid dễ bị ngộ độc salicylat.

Các thuốc lợi tiểu làm giảm kali huyết (ví dụ thiazid, furosemid) và amphotericin B có thể làm tăng tác dụng giảm kali huyết của glucocorticoid.

Độ ổn định và bảo quản

Dexamethason natri phosphat tiêm rất nhạy cảm với nhiệt độ, nên không được tiệt trùng thuốc trong nồi hấp. Bảo quản dưới 25 °C, tránh ánh sáng, không để đông lạnh. Chỉ được pha loãng với natri clorid và glucose tiêm khi truyền tĩnh mạch và dịch truyền đã pha chỉ dùng trong vòng 24 giờ.

Tương ky

Dexamethason natri phosphat tương ky với daunorubicin, doxorubicin, vancomycin, không dùng phối hợp với các thuốc này. Dexamethason cũng tương ky với doxapram hydrochloride và glycopyrrolate trong bơm tiêm.

Quá liều và xử trí

Quá liều glucocorticoid gây ngộ độc cấp hoặc gây chết rất hiếm. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Không có chỉ định cho việc điều trị ngộ độc mạnh, trừ trường hợp người bệnh quá nhạy cảm với corticosteroid, gây bệnh lý; lúc đó cần điều trị các triệu chứng. Sốc phản vệ hoặc phản ứng quá mẫn có thể được điều trị bằng epinephrin, hô hấp nhân tạo và aminophyllin. Người bệnh nên được giữ ấm và yên tĩnh.

Thông tin qui chế

Dexamethason 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

Codudexon 0,5; Cor-F; Daewon Dexamethasone Inj; Decacyl; Dehatacil; Dexa; Dexacare; Dexalbiotic Injection "Panbiotic"; Dexalife; Dexa-NIC; Dexapos; Dexone; Dexone-S; Dexpansion; Dextazyne; Dexthason; Dipafen inj; Frandexa; Huons Dexamethasone Disodium Phosphate; Maxidex; Metazon; Meyerdex; Nadeper; Orbidex; Ori-decamin; Ozurdex;

Pharmasone; Predmex; Predmex-Nic; Prednicor-F; Prednisolon F; Prednisolon F-Nic; Presdilon; Siuguandexaron; Tadaxan; Tiphadeltacil; Union Dexamethasone; Viên nén 2 lớp Dexa; Xemino; Yuhandexacom inj.

DEXTRAN 1

Tên chung quốc tế: Dextran 1.

Mã ATC: B05AA05.

Loại thuốc: Dextran đơn phân tử có tác dụng ức chế kháng thể, dùng để phòng ngừa phản vệ do dextran cao phân tử.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch để tiêm tĩnh mạch: 3 g dextran 1 và 0,12 g natri clorid/20 ml; pH 4 - 6.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dextran 1 là một dextran có phân tử lượng thấp (khoảng 1 000 dalton) gồm một hỗn hợp isomalto oligosaccharid. Nhiều người mẫn cảm với dextran, mặc dù họ chưa bao giờ được truyền dextran, do ăn các thức ăn chứa các chất đường rất giống dextran. Do đó có nguy cơ bị các phản ứng kiểu bệnh huyết thanh, thường biểu hiện là phản vệ (1 - 2%). Tất cả các dịch keo tự nhiên và tủy hợp dùng để thay thế huyết tương đều có thể gây phản ứng phản vệ typ III qua trung gian phức hợp miễn dịch kháng thể - kháng nguyên. Phản ứng này được coi là cơ chế bệnh sinh của các phản ứng phản vệ nghiêm trọng ở người khi truyền dextran cao phân tử. Phản ứng phản vệ đặc biệt nặng xảy ra ở người bệnh đã có sẵn nồng độ cao kháng thể phản ứng với dextran (DRA: dextran-reactive antibodies). Thường chỉ cần một thể tích nhỏ dextran tiêm truyền đã làm xuất hiện phản ứng phản vệ và phản ứng này xuất hiện trong vài phút đầu sau khi bắt đầu truyền. Dextran 1 là dextran hoá trị một, hoạt động như một hapten, gắn một cách chọn lọc vào các kháng thể phản ứng với dextran trong huyết thanh để cạnh tranh với dextran cao phân tử. Nếu được tiêm tĩnh mạch 1 - 2 phút trước khi truyền dextran cao phân tử, thi thuốc có tác dụng ngăn cản tạo thành các phức hợp miễn dịch và như vậy ngăn ngừa phản ứng phản vệ. Tác dụng này phụ thuộc vào liều. Việc tiêm dextran 1 trước khi truyền dextran cao phân tử cho người bệnh là cần thiết và với liều đủ để trung hòa kháng thể. Tuy nhiên, chỉ để phòng ngừa phản ứng phản vệ nghiêm trọng chứ không làm giảm bớt các phản ứng nhẹ vì các phản ứng này có thể không phụ thuộc vào kháng thể.

Sau khi truyền dextran 48 giờ, nồng độ dextran trong huyết thanh giảm, còn nồng độ của kháng thể phản ứng với dextran tự do tăng lên; do vậy người bệnh sẽ có nguy cơ bị sốc phản vệ nếu lại được truyền dextran. Bởi vậy lại phải tiêm dextran 1 cho người bệnh trước mỗi lần truyền lại dextran.

Dược động học

Nửa đời thải trừ của dextran 1 là 30 phút. Dextran 1 hoàn toàn được lọc ở cầu thận và thải theo nước tiểu.

Chỉ định

Phòng phản ứng phản vệ do dextran cao phân tử.

Chống chỉ định

Không có chống chỉ định với dextran 1 khi đã có chỉ định truyền dextran cao phân tử.

Thận trọng

Nếu khoảng thời gian giữa tiêm dextran 1 và bắt đầu truyền dextran cao phân tử lâu hơn 15 phút, cần tiêm tĩnh mạch một liều dextran 1 nữa.

Nếu 48 giờ sau khi truyền dextran cao phân tử mà phải truyền dextran nữa thì lại phải tiêm cho người bệnh một liều dextran 1 như trước.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Buồn nôn, phản ứng dạng phản vệ.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp, tim chậm.

Da (tự khỏi và không có ý nghĩa lâm sàng): Hồng ban, ngứa, nóng bừng.

Phản ứng phản vệ do dextran vẫn có thể xảy ra mặc dù đã dự phòng trước bằng dextran 1 (0,0096% số trường hợp). Các phản ứng này nặng nhưng không gây tử vong và xảy ra do nồng độ kháng thể kháng dextran trong huyết thanh quá cao.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tác dụng này thường nhẹ và không kéo dài. Không cần thiết phải điều trị đặc hiệu, nhưng phải sẵn sàng các phương tiện cấp cứu, adrenalin, glucocorticoid, dịch truyền.

Liều lượng và cách dùng

Muốn có tác dụng tối đa, cần tiêm nhanh 20 ml dung dịch 15% dextran 1 vào tĩnh mạch, 1 - 2 phút trước khi truyền dextran.

Nếu khoảng thời gian giữa tiêm dextran 1 và bắt đầu truyền dextran cao phân tử lâu hơn 15 phút, cần tiêm tĩnh mạch một liều dextran 1 nữa.

Nếu 48 giờ sau lần truyền dextran mà phải truyền dextran 1 nữa thì lại phải tiêm cho người bệnh một liều dextran 1 như trước.

Liều cho trẻ em: 0,3 ml/kg.

Tương kỵ

Các acid và base làm cho pH dưới 2 hoặc cao hơn 10 có thể phá vỡ cấu trúc dextran 1. Trong môi trường acid sẽ tạo ra glucose và acid saccharinic.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nơi có nhiệt độ dưới 30 °C, không để đông lạnh.

DEXTRAN 40

Tên chung quốc tế: Dextran 40.

Mã ATC: B05AA05.

Loại thuốc: Thuốc thay thế huyết tương.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch để truyền tĩnh mạch: 10% Dextran 40 trong dung dịch natri clorid 0,9%. Lọ 500 ml.

Dung dịch để truyền tĩnh mạch: 10% Dextran 40 trong dung dịch glucose 5%. Lọ 500 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dextran 40 là một polyme glucose phân tử lượng thấp, có phân tử lượng trung bình khoảng 40 000, phân tử lượng dao động trong phạm vi 10 000 - 90 000.

Dung dịch có tác dụng làm tăng nhanh thể tích tuần hoàn do tác dụng thẩm thấu của colloid trong dung dịch, kéo dịch từ khoang gian bào vào nội mạch. Mỗi gam dextran gắn với 20 - 25 ml nước. Kết quả là thể tích huyết tương tăng nhiều hơn đôi chút so với thể tích dung dịch dextran 40 được truyền. Thể tích huyết tương tối đa đạt được trong vòng vài phút sau khi truyền hết. Mức độ và thời gian kéo dài tăng thể tích huyết tương thay đổi tùy theo thể tích dung dịch dextran 40 truyền, thể tích huyết tương trước khi truyền, và tốc độ thải trừ dextran qua thận. Tăng thể tích huyết tương làm tăng áp lực tĩnh mạch trung tâm, lưu lượng tim, thể tích tâm thu, huyết áp, lưu lượng tiêu niệu, tưới máu mao mạch, mạch đậm rõ và

làm giảm tần số tim đập, sức cản mạch máu ngoại vi, độ nhớt của máu và thời gian vận chuyển trung bình.

Dung dịch có tác dụng cải thiện vi tuần hoàn, để phòng huyết khối mà không ảnh hưởng đến định nhom máu. Dextran 40 cải thiện vi tuần hoàn chủ yếu là ngăn chặn hoặc làm giảm các hồng cầu ngưng kết và/hoặc làm giảm độ nhớt của máu, nhưng cơ chế chính xác chưa biết. Dextran 40 có thể phủ lên hồng cầu, như vậy làm giảm lực liên kết và duy trì các hồng cầu ở trạng thái điện âm và làm các hồng cầu đẩy lẩn nhau. Dextran 40 cũng có thể phủ lên các phân tử hữu hình khác. Ngoài ra, thuốc còn có thể làm giảm tính cứng đờ của hồng cầu, như vậy làm các hồng cầu dễ dàng qua các mạch máu nhỏ.

Được động học

Nồng độ dextran 40 trong huyết tương phụ thuộc vào tốc độ truyền, tổng số thuốc đã dùng và tốc độ đào thải ra khỏi huyết tương. Ở người bệnh có chức năng thận bình thường, nồng độ thuốc trong huyết thanh sụt xuống nhanh trong giờ đầu sau khi truyền và sau đó chậm hơn nhiều. Các phân tử dextran có phân tử lượng 15 000 hoặc thấp hơn bị đào thải nhanh qua thận; do đó, phân bố dextran trong huyết tương, tùy theo phân tử lượng, sẽ ngà về phía polyme phân tử lượng cao. Khoảng 70% liều dextran 40 được đào thải không thay đổi vào nước tiểu trong vòng 24 giờ sau khi truyền. Phân tử dextran có phân tử lượng 50 000 hoặc cao hơn không được đào thải qua thận, nhưng bị giáng hoá chậm thành glucose và từ đó chuyển hoá thành carbon dioxyd và nước. Một lượng nhỏ dextran cũng được bài tiết vào đường tiêu hóa và đào thải qua phân.

Chỉ định

Sốc giảm thể tích tuần hoàn và giảm vi tuần hoàn do mất máu, chấn thương, nhiễm độc nhiễm khuẩn, bong, viêm tụ, viêm màng bụng: Khi chưa có máu, các sản phẩm của máu.

Phòng ngừa sô do phẫu thuật.

Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch và tắc mạch phổi sau mổ hay sau chấn thương.

Cải thiện tuần hoàn địa phương và làm giảm nguy cơ huyết khối trong ghép cơ quan.

Làm dịu mồi trong các máy bơm tạo oxy để truyền trong tuần hoàn ngoài cơ thể.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với dextran. Cơ thể mất nước nhiều.

Suy thận, thiểu niệu, vô niệu.

Suy tim mệt bù (nguy cơ quá tải tuần hoàn); phù phổi.

Cơ địa chảy máu; có nguy cơ chảy máu, giảm tiểu cầu; giảm fibrinogen - máu, rối loạn đông máu.

Thận trọng

Cần truyền chậm những mililít đầu tiên dextran để phát hiện sớm các dấu hiệu của phản ứng phản vệ có thể xảy ra. Bất cứ một dấu hiệu bất thường nào xuất hiện như rét run, nổi mày đay, cảm giác nghẹt thở, phải ngừng truyền ngay.

Liều lượng và tốc độ truyền phải phù hợp với tình trạng tim mạch để tránh nguy cơ làm tăng gánh tuần hoàn.

Trước khi truyền dextran, phải đánh giá cẩn thận tình trạng mất nước của người bệnh. Nếu có mất nước điện giải, cần điều trị song song bằng các dung dịch muối khoáng. Phải theo dõi lượng nước tiểu trong khi truyền dextran 40, nếu thấy thiểu niệu hoặc vô niệu, phải ngừng truyền ngay.

Khi truyền nhanh dextran 40, phải theo dõi chặt áp lực tĩnh mạch trung tâm, nếu thấy tăng quá nhanh hoặc bất cứ dấu hiệu lâm sàng nào của tăng gánh tuần hoàn thì phải ngừng truyền dextran ngay. Tránh truyền nhiều dextran 40 trên 1 lít/24 giờ và lặp lại trên

5 ngày, đặc biệt ở người cao tuổi, xơ cứng động mạch, và không được bù nước đầy đủ, vì có nguy cơ suy thận cấp thiêu niệu do tăng độ nhớt trong ống thận.

Phải theo dõi hematocrit người bệnh sau khi truyền dextran 40 để tránh làm hematocrit giảm xuống dưới 30% thể tích. Khi truyền một lượng lớn dextran, nồng độ protein huyết tương sẽ bị giảm. Các xét nghiệm như định nhom máu, phản ứng chéo, test gián tiếp Coombs không bị ảnh hưởng do truyền dextran. Chỉ những kỹ thuật dùng enzym để định nhom máu mới bị rối loạn nhất thời. Tốt nhất, trước khi truyền, lấy máu để làm xét nghiệm. Dịch truyền dextran có thể làm sai lệch kết quả xét nghiệm đường huyết theo phương pháp o-toluidin, kết quả xét nghiệm đường niệu bằng phương pháp phân cực và nghiệm pháp Nylander.

Thời kỳ mang thai

Không dùng các dung dịch dextran khi gây tê ngoài màng cứng hoặc gây mê mổ để nhằm mục đích dự phòng, vì có nguy cơ làm thai chết hoặc để lại di chứng thần kinh nặng cho trẻ sơ sinh. Cần phải tuân theo chỉ định một cách nghiêm túc và phải dùng dextran 1 trước để ức chế hapten và phòng ngừa phản ứng phản vệ.

Nghiên cứu trên động vật chưa được thực hiện. Chỉ dùng dextran 40 cho người mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có dữ liệu.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ/dạng phản vệ, sốt. Quá mẫn với dextran thường xảy ra trong vòng vài phút đầu khi bắt đầu truyền. Tỷ lệ này sẽ giảm xuống mức 1/7 000 nếu người bệnh được dùng dextran 1 trước khi truyền dextran 40.

Da: Đỏ bừng, nổi mày đay.

Suy thận cấp: Tỷ lệ suy thận cấp do dextran cao hơn ở người đã có tổn thương thận trước (creatinin huyết thanh $\geq 2,5$ mg/100 ml). Cơ chế sinh bệnh rối loạn chức năng thận trong khi điều trị bằng dextran 40 chủ yếu là do tăng độ nhớt trong lòng ống thận, giảm lưu lượng qua ống thận, hấp thu chất keo vào tế bào ống thận bằng cơ chế ảm bào và có thể còn do tổn thương trực tiếp biểu mô ống thận. Nguy cơ bị suy thận cấp tăng lên do các thuốc cản quang có liên quan đến cơ chế sinh bệnh suy thận do dextran. Cần theo dõi chức năng thận sát sao khi buộc phải dùng đồng thời dextran và chất cản quang.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cho người bệnh dùng trước dextran monome (dextran 1).

Cần tiêm nhanh 20 ml dung dịch 15% dextran 1 vào tĩnh mạch 1 - 2 phút trước khi truyền dextran 40. Nếu quá 15 phút mà chưa truyền dextran 40, phải tiêm lại dextran 1 như trên.

Hướng dẫn để phòng và điều trị ADR

Phải theo dõi người bệnh thật sát sao trong lúc truyền 20 - 30 ml đầu tiên.

Phương tiện và thuốc hồi sức cấp cứu phải sẵn sàng.

Khi có những dấu hiệu của tác dụng không mong muốn thì phải ngừng truyền ngay.

Gợi ý điều trị phản ứng phản vệ

Nếu nghi ngờ có phản ứng phản vệ, trước hết cần tiêm 0,05 - 0,1 mg adrenalin vào bắp thịt hay vào tĩnh mạch (tác dụng của corticosteroid chỉ xuất hiện sau 5 - 10 phút).

Sau đó cần dùng glucocorticoid: Prednisolon 250 - 1 000 mg (tiêm tĩnh mạch) và cả phổi hợp các thuốc ức chế thụ thể histamin H₁ và H₂. Cimetidin cùng với thuốc ức chế H₁ tỏ ra có tác dụng tốt để điều trị phản vệ.

Nếu cần, áp dụng các biện pháp khác như hô hấp hỗ trợ, xoa bóp tim.

Nếu chức năng thận bị suy giảm và nếu có thiếu niệu hay vô niệu, phải ngừng dùng dextran 40 và gây lợi tiểu bằng cách truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid đẳng trương; nếu vẫn còn thiếu niệu thì phải dùng furosemid hay manitol. Rút bô huyết tương là giải pháp thích hợp và có hiệu quả để thanh lọc huyết thanh.

Nếu xảy ra xuất huyết (vì dextran tương tác với yếu tố VIII) ở người bệnh bị thiếu tiêm ản yếu tố VIII, thì phải dùng chế phẩm đậm đặc chống hemophili.

Liều lượng và cách dùng

Liều lượng tùy từng trường hợp, theo yêu cầu lâm sàng. Lượng dextran cũng như tốc độ truyền cần phải được tính toán sao cho phù hợp với tình trạng cụ thể của người bệnh. Phải theo dõi sát sao áp lực động mạch và áp lực tĩnh mạch trung tâm. Nếu truyền dextran cho người bị mất nước, thi cần phải truyền cả các chất điện giải và nước. *Gợi ý liều điều trị sốc do mất máu và để phòng sốc:* Tổng liều dextran 40 trong dung dịch 10% trong 24 giờ đầu không được vượt quá 2 g/kg (20 ml/kg); nếu điều trị kéo dài quá 24 giờ, liều dùng không được vượt quá 1 g/kg (10 ml/kg) mỗi ngày. Điều trị không được tiếp tục quá 5 ngày. Liều khởi đầu 500 ml có thể truyền nhanh kèm theo giám sát chặt áp lực tĩnh mạch trung tâm. Liều còn lại phải truyền chậm. Nếu không theo dõi được áp lực tĩnh mạch trung tâm, phải truyền chậm hơn, và phải theo dõi các dấu hiệu của tăng gánh tuần hoàn.

Dự phòng huyết khối tĩnh mạch và tắc mạch phổi: Liều pháp dextran 40 thường bắt đầu trong khi phẫu thuật. Vào ngày phẫu thuật, cho dextran 40 dưới dạng dung dịch 10% với liều 50 - 100 g (500 - 1 000 ml hoặc khoảng 10 ml/kg). Điều trị tiếp tục thêm 2 - 3 ngày với liều 50 g (500 ml) mỗi ngày. Sau đó, tùy nguy cơ biến chứng tắc mạch, có thể cho 50 g (500 ml)/ngày vào ngày thứ 2 và thứ 3 trong thời gian có nguy cơ, có thể tới 2 tuần.

Chuẩn bị cho máy tim phổi nhân tạo (trong mổ tim hở): Lượng dextran 40 thay đổi theo thể tích của máy. Thường dextran 40 nồng độ 10% được tiêm vào mạch truyền của máy với liều 1 - 2 g/kg (10 - 20 ml/kg); tổng liều không được vượt 2 g/kg (20 ml/kg).

Tương tác thuốc

Dextran làm tăng độc tính với thận của các aminoglycosid khi dùng đồng thời với các thuốc này. Tránh dùng cả hai thuốc trên trong trị liệu dài ngày. Dextran có ảnh hưởng lên sự cân bằng đông máu theo các cơ chế khác với cơ chế chống đông kinh điển. Bởi thế, khi điều trị phối hợp có thể gây ra xu hướng máu khó đông và cần phải được theo dõi cẩn thận. Dextran tương tác với yếu tố VIII, nên rối loạn về đông máu có thể xảy ra ở người bị thiếu giảm yếu tố VIII. Trong trường hợp này cần điều trị bằng chế phẩm đậm đặc chống hemophili.

Tương kỵ

Không được cho những thuốc sau đây vào dung dịch truyền dextran: Acid aminocaproic, ampicilin, acid ascorbic, clorpromazin, clortetracyclin, các barbiturat tan trong nước, phytomenadion, promethazin, streptokinase.

Clortetracyclin hydrochlorid gây phản ứng tương kỵ (làm đục, tạo tủa).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng. Tránh để thuốc ở nơi nhiệt độ dao động nhiều.

Quá liều và xử trí

Có thể bị quá tải tuần hoàn: Phù phổi hoặc suy tim sung huyết.

Để phòng quá liều dextran khi dùng cho người có tổn thương thận

từ trước, phải điều chỉnh liều theo mức độ tổn thương thận. Nếu thấy thiếu niệu kèm nước tiểu quánh như sirô, phải ngừng điều trị và dùng thuốc lợi tiểu như furosemid hoặc truyền dịch phù hợp.

Thông tin qui chế

Dextran 40 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.

DEXTRAN 70

Tên chung quốc tế: Dextran 70.

Mã ATC: B05AA05.

Loại thuốc: Thuốc thay thế huyết tương.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch để truyền tĩnh mạch: 6% Dextran 70 trong dung dịch natri clorid 0,9%. Lọ 500 ml.

Dung dịch để truyền tĩnh mạch: 6% Dextran 70 trong dung dịch glucose 5%. Lọ 500 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dextran 70 là một polyme glucose có phân tử lượng trung bình khoảng 70 000, dao động từ 20 000 - 200 000. Liên kết trong polyme chủ yếu là liên kết 1,6 - glucosid. 500 ml dung dịch keo chứa 6% dextran 70 trong 0,9% natri clorid, cung cấp 77 mEq natri. Dextran 70 giống albumin người về phân tử lượng và tác dụng được lý. Sau khi truyền tĩnh mạch, dung dịch 6% dextran 70 có áp lực thẩm thấu keo (colloid) tương tự như áp lực thẩm thấu của protein huyết tương và như vậy làm tăng thể tích huyết tương ít hơn so với các dextran phân tử lượng thấp hơn, nhưng tăng thể tích huyết tương này kéo dài hơn vì dextran 70 đào thải qua thận chậm hơn. Tăng thể tích tuần hoàn là do tác dụng thẩm thấu keo kéo nước từ gian bào vào trong lòng mạch máu. Thể tích huyết tương tăng nhiều nhất sau khi ngừng truyền dịch khoảng 1 giờ. Mức độ và thời gian thể tích huyết tương tăng phụ thuộc vào thể tích dịch truyền, thể tích huyết tương trước khi truyền, và tốc độ thận đào thải dextran 70. Thoạt đầu, lưu lượng tim, cung lượng tâm thu, áp lực nhĩ phải và áp lực tĩnh mạch tăng lên nhưng có thể trở về bình thường sau vài giờ. Dextran 70 làm giảm độ nhớt của máu, cản trở polyme hoá fibrin, có tác dụng kháng tiêu cầu, ức chế ngưng kết hồng cầu trong lòng mạch.

Dextran 70 được dùng sớm để bồi phụ dịch và làm tăng thể tích huyết tương trong điều trị hỗ trợ một số loại sốc hoặc đe dọa bị sốc khi chưa có máu toàn phần hoặc chế phẩm của máu hay khi tình trạng quá nguy cấp, không thể làm được phản ứng chéo cần thiết. Dextran 70 khác dextran 40 về trọng lượng phân tử, tác dụng lên vi tuần hoàn và cả tác dụng phụ. Dextran 70 có thể ức chế chức năng tiêu cầu.

Nhiều người mẫn cảm với dextran mà trước đây chưa tiếp xúc với dextran có thể do polysaccharid trong thức ăn hoặc vi khuẩn. Bởi vậy có nguy cơ bị các phản ứng kiểu bệnh huyết thanh hoặc ít hơn phản ứng (1 - 2%). Có thể tránh được bằng cách dùng dextran phân tử nhỏ (dextran 1) trước khi truyền dextran 70. Dextran phân tử nhỏ (đơn phân; monome) gắn vào Fab của IgG và do đó ngăn nguy cơ xảy ra phản ứng kiểu bệnh huyết thanh. Vì vậy, dùng dextran 1 trước khi truyền là cần thiết.

Dược động học

Các phân tử dextran có phân tử lượng dưới 50 000 bị đào thải qua thận. Ở người bệnh có chức năng thận bình thường, 50% liều dùng

được thải vào nước tiểu trong 24 giờ. Các phân tử lớn, không đào thải, có phân tử lượng bằng hoặc lớn hơn bị giáng hoá chậm thành carbon dioxyd và nước. Một lượng nhỏ dextran được bài tiết vào đường tiêu hóa và qua phân.

Chỉ định

Bồi phụ dịch sờm và làm tăng thể tích huyết tương trong sốc do bong, phẫu thuật, mất máu, chấn thương có giảm thể tích tuần hoàn.

Ngoài ra, đã từng được chỉ định để hỗ trợ cho điều trị thận hư, nhiễm độc thai nghén cuối thai kỳ, phòng huyết khối tĩnh mạch sâu sau phẫu thuật.

Chống chỉ định

Tiền sử mẫn cảm với dextran.

Suy tim bù (nguy cơ quá tải tuần hoàn).

Rối loạn chảy máu nặng.

Mất dịch ngoại bào. Suy thận nặng.

Thận trọng

Cần truyền dextran chậm trong vài phút đầu tiên để phát hiện sớm những dấu hiệu của phản ứng phản vệ nếu có. Đã xảy ra những phản ứng nặng như giảm huyết áp (cần phân biệt với giảm huyết áp do bệnh). Những phản ứng này hiếm và thường xảy ra sớm trong vài phút đầu tiên khi bắt đầu truyền. Khi thấy các dấu hiệu bất thường như rét run, nổi mày đay, cảm giác nghẹt thở, phải ngừng truyền ngay. Liều lượng và tốc độ truyền phải phù hợp với tình trạng tim mạch của người bệnh để tránh nguy cơ tăng gánh tuần hoàn.

Tránh truyền nhiều hơn 1 lít/24 giờ và lặp lại trên 5 ngày, đặc biệt đối với người cao tuổi, xơ cứng động mạch và không được bù nước đầy đủ, vì có nguy cơ suy thận cấp gây thiếu niệu, vô niệu do tăng độ nhớt trong ống thận.

Nếu truyền dextran 70 cho người bệnh bị mất nước điện giải, mất cân bằng natri - điện giải phải được điều trị song song bằng các dung dịch muối khoáng.

Cần thận trọng khi truyền dextran 70 cho người bị giảm tiêu cầu, vì thuốc cản trở chức năng của tiêu cầu. Thời gian chảy máu có thể tạm thời kéo dài khi người bệnh dùng trên 1000 ml dung dịch 6% dextran 70. Yếu tố VIII giảm đáng kể, yếu tố V và IX lại càng giảm do tác dụng của máu bị loãng ra trong khi truyền. Các thay đổi này có chiều hướng nặng lên ở người bị chấn thương hoặc phải phẫu thuật lớn, nên cần phải theo dõi sát biến chứng chảy máu.

Phải theo dõi hematocrit người bệnh sau khi truyền dextran 70, tránh để giảm xuống dưới 30% thể tích. Cho một lượng lớn dextran 70 sẽ làm giảm nồng độ protein huyết tương.

Cần thận trọng dùng dextran 70 cho người có bệnh ở bụng hoặc phẫu thuật ruột vì thuốc gây các tai biến phụ về đường tiêu hóa.

Khả năng tăng gánh tuần hoàn luôn luôn phải được chú ý khi dùng dextran 70. Phải thận trọng khi người bệnh bị tổn thương thận hoặc ở người có nguy cơ cao bị phổi phồng hoặc suy tim sung huyết. Đối với người bị hạn chế muối, cần nhớ là 500 ml dung dịch 6% dextran 70 trong dung dịch natri clorid 0,9% cung cấp 77 mEq Na và Cl.

Thời kỳ mang thai

Chỉ dùng dextran 70 cho người mang thai khi thật cần thiết. Khi gây tê quanh màng cứng hoặc gây mê mỏ để nhằm mục đích dự phòng thì không được truyền dung dịch dextran vì có nguy cơ làm thai chết hoặc để lại di chứng thần kinh nặng cho trẻ sơ sinh. Phải tuân theo chỉ định một cách nghiêm túc và phải dùng dextran 1 trước cho người bệnh để ức chế hapten và để phòng phản vệ.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có dữ liệu.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Các phản ứng phản vệ/dạng phản vệ như mày đay, sung huyết mũi, thở khò khè, tức ngực, giảm huyết áp nhẹ hoặc nặng có thể tử vong, sốt, đau khớp. Quá mẫn với dextran thường xảy ra sớm lúc mới truyền và ngay từ lần truyền đầu tiên. Điều này có thể ngăn chặn được một cách rất hữu hiệu bằng cách dùng dextran 1 trước khi truyền dextran 70.

Tuần hoàn: Quá tái, nhịp nhanh, hạ huyết áp.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn; ở người bệnh gây mê: nôn, đại tiện không tự chủ.

Suy thận cấp: Tỷ lệ suy thận do dextran cao hơn ở người bệnh có chức năng thận tổn thương từ trước (creatinin huyết thanh ≥ 2,5 mg/100 ml).

Tai chổ: Viêm tắc tĩnh mạch tại vùng tiêm, nhiễm khuẩn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cho người bệnh dùng trước dextran monome (đơn phân; loại phân tử nhỏ như dextran 1)

Mọi dịch truyền keo bồi phụ dịch hiện nay, dù là tự nhiên hay tổng hợp, đều có thể gây phản ứng phản vệ hoặc kiêu phản vệ (phản ứng thuộc loại III) với các mức độ nặng nhẹ và tàn suất khác nhau. Phản ứng phản vệ nặng chỉ xảy ra ở người bệnh đã có sẵn kháng thể IgG kháng dextran. Truyền dextran tạo những phức hợp lớn miễn dịch làm khởi động một chuỗi phản ứng dây chuyền các hệ thống enzym, ở bạch cầu và tiểu cầu. Người bệnh có tác dụng không mong muốn nặng đều có hiệu giá kháng thể phản ứng với dextran cao trong máu. Có thể phòng các tác dụng trên bằng cách phong bế các điểm phản ứng trên kháng thể bằng các monome dextran nhỏ. Cách làm là tiêm tĩnh mạch một lượng dextran có phân tử lượng rất nhỏ (dextran 1 có phân tử lượng 1 000 dalton) trước khi bắt đầu truyền dextran; như vậy sẽ ngăn chặn kháng thể phản ứng với dextran vốn có và đang lưu thông không tiếp xúc được với các vị trí kết hợp của kháng thể.

Hướng dẫn để phòng tác dụng không mong muốn

Dùng dextran 1 trước dextran 70 như đã nói ở trên. Phải theo dõi người bệnh thật sát sao trong lúc truyền 20 - 30 ml đầu tiên.

Phương tiện và thuốc hồi sức cấp cứu phải sẵn sàng.

Khi có dấu hiệu đầu tiên của tác dụng không mong muốn phải ngừng truyền ngay.

Gợi ý điều trị phản ứng phản vệ

Nếu nghi ngờ có phản ứng phản vệ, trước tiên cần tiêm 0,05 - 0,1 mg adrenalin vào bắp thịt hay vào tĩnh mạch (tác dụng của corticosteroid chỉ xuất hiện sau 5 - 10 phút).

Sau đó dùng glucocorticoid: Prednisolon 250 - 1 000 mg (tiêm tĩnh mạch) và cả phối hợp các thuốc ức chế thụ thể histamin H₁ và H₂. Cimetidin cùng với thuốc ức chế H₁ tỏ ra có tác dụng tốt để điều trị phản vệ.

Nếu cần, áp dụng các biện pháp khác như hô hấp hỗ trợ, xoa bóp tim.

Nếu chức năng thận suy giảm và nếu có thiếu niệu hay vô niệu: Phải ngừng dùng dextran 70 và gây lợi tiểu bằng cách truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid đẳng trương; nếu vẫn còn thiếu niệu thì phải dùng furosemid hay manitol; rút bỏ huyết tương là giải pháp thích hợp và có hiệu quả để thanh lọc dextran.

Nếu xảy ra xuất huyết (vì dextran tương tác với yếu tố VIII) ở người bệnh thiếu yếu tố VIII tiềm ẩn thì phải dùng các yếu tố đông máu (VIII) đậm đặc.

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng và tốc độ truyền phụ thuộc vào lượng dịch bị mất và mức độ cô đặc của máu. Liều xác định theo nhu cầu cụ thể của từng người bệnh.

Liều tối đa dung dịch 6% dùng trong 24 giờ đầu cho người lớn là:

1,2 g/kg (20 ml/kg). Nếu phải truyền trên 24 giờ, liều không được quá 0,6 g/kg/ngày (10 ml/kg). Liều thường dùng ở người lớn là 30 g (500 ml). Nhà sản xuất cho rằng liều dùng cho trẻ em không được vượt quá 20 ml/kg. Tốc độ truyền ở người lớn trong trường hợp cấp cứu: 1,2 - 2,4 g/phút (20 - 40 ml/phút).

Tốc độ truyền cho người bệnh có thể tích tuân hoàn bình thường hoặc giảm ít không được nhanh hơn 0,24 g/phút (4 ml/phút).

Trẻ em: Độ an toàn và tính hiệu quả chưa được xác định. Liều lượng phải dựa theo cân nặng hoặc diện tích cơ thể. Tổng liều không được vượt quá 20 ml/kg.

Tương tác thuốc

Dextran có thể làm tăng độc tính với thận của aminoglycosid khi dùng đồng thời hai thuốc này. Tránh dùng cả hai thuốc này trong thời gian dài.

Độ ổn định và bảo quản

Chỉ được sử dụng dextran 70 khi dung dịch trong suốt. Dung dịch dextran để lâu hoặc nhiệt độ bảo quản thay đổi nhiều thì có thể tạo dextran dạng bông trong dung dịch. Có thể làm tan các bông dextran này bằng cách đun cách thủy ở 100 °C cho đến khi dung dịch trở nên hoàn toàn trong, hoặc để trong nồi hấp ở nhiệt độ 110 °C trong 15 phút. Dung dịch dextran 70 không có chất bảo quản. Phải loại bỏ lọ dùng chia hết.

Bảo quản ở nhiệt độ phòng, tốt nhất là ở nhiệt độ cố định 25 °C. Tránh để ở nơi có nhiệt độ thay đổi quá nhiều.

Tương kỵ

Không được cho thêm các thuốc sau đây vào trong dung dịch dextran: Acid aminocaproic, ampicilin, acid ascorbic, clorpromazine, cloretetracycline, barbiturat hòa tan, phytomenadion, promethazine, streptokinase. Clortetracycline hydrochloride gây phản ứng tương kỵ (làm đặc hay tạo túa).

Thông tin qui chế

Dextran 70 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.

DEXTROMETHORPHAN

Tên chung quốc tế: Dextromethorphan.

Mã ATC: R05DA09.

Loại thuốc: Giảm ho khan.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nhai: 15 mg;

Nang: 15 mg, 30 mg;

Viên nén: 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 15 mg;

Sirô: 2,5 mg, 3,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, hoặc 15 mg trong 5 ml sirô;

Hỗn dịch: 30 mg/5 ml;

Dung dịch uống: 3,5 mg, 7,5 mg, hoặc 15 mg/ml.

Ghi chú: Trong nhiều chế phẩm trị ho và cảm lạnh, dextromethorphan được dùng phối hợp với nhiều thuốc khác như: Acetaminophen, pseudoephedrin, clorpheniramin, guaifenesin, phenylpropanolamin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dextromethorphan hydrobromide là thuốc giảm ho có tác dụng lên trung tâm ho ở hành não. Mặc dù cấu trúc hóa học có liên quan đến morphin, nhưng dextromethorphan không có tác dụng giảm đau và nói chung rất ít tác dụng an thần.

Dextromethorphan được dùng giảm ho do kích thích nhẹ ở phế

quan và họng như cảm lạnh thông thường hoặc hít phải các chất kích thích. Dextromethorphan có hiệu quả nhất trong điều trị ho mạn tính, không có đờm. Thuốc thường được dùng phối hợp với nhiều chất khác trong điều trị triệu chứng đường hô hấp trên. Thuốc không có tác dụng long đờm.

Hiệu lực của dextromethorphan tương đương với hiệu lực của codein trong điều trị ho mạn tính. So với codein, dextromethorphan có tác dụng giảm ho kích ứng tương tự như codein, ít gây tác dụng phụ ở đường tiêu hóa hơn. Với liều điều trị, tác dụng chống ho của thuốc kéo dài được 5 - 6 giờ. Độc tính thấp, nhưng với liều rất cao có thể gây ức chế hệ TKTW.

Dược động học

Dextromethorphan được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa và có tác dụng trong vòng 15 - 30 phút sau khi uống, kéo dài khoảng 6 - 8 giờ (12 giờ với dạng giải phóng chậm). Thuốc được chuyển hóa ở gan và bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không đổi và các chất chuyển hóa demethyl, trong số đó có dextrorphan cũng có tác dụng giảm ho nhẹ.

Chỉ định

Điều trị triệu chứng ho do họng và phế quản bị kích thích khi cảm lạnh thông thường hoặc khi hít phải chất kích thích.

Ho không có đờm, mạn tính.

Chú ý: Ngăn chặn ho làm giảm cơ chế bảo vệ quan trọng của phổi, do vậy dùng thuốc giảm ho chưa hẳn là cách tốt nhất với người bệnh, đặc biệt là trẻ nhỏ.

Chống chỉ định

Quá mẫn cảm với dextromethorphan và các thành phần khác của thuốc

Người bệnh đang điều trị các thuốc ức chế monoamin oxydase (IMAO) vì có thể gây những phản ứng nặng như sốt cao, chóng mặt, tăng huyết áp, chảy máu não, thậm chí tử vong.

Trẻ em dưới 2 tuổi.

Thận trọng

Người bệnh bị ho có quá nhiều đờm và ho mạn tính ở người hút thuốc, hen hoặc giãn phế nang.

Người bệnh có nguy cơ hoặc đang bị suy giảm hô hấp.

Dùng dextromethorphan có liên quan đến giải phóng histamin và nêu thận trọng với trẻ em bị dị ứng.

Lạm dụng và phụ thuộc dextromethorphan, có thể xảy ra (tuy hiếm), đặc biệt do dùng liều cao kéo dài.

Thời kỳ mang thai

Dextromethorphan được coi là an toàn khi dùng cho người mang thai và không có nguy cơ cho bào thai. Nhưng nêu thận trọng khi dùng các chế phẩm phối hợp có chứa ethanol và nên tránh dùng trong khi mang thai. Một số tác giả khuyên người mang thai không nên dùng các chế phẩm có dextromethorphan.

Thời kỳ cho con bú

Tránh dùng các chế phẩm phối hợp dextromethorphan với ethanol cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, chóng mặt.

Tuần hoàn: Nhịp tim nhanh.

Tiêu hóa: Buồn nôn

Da: Đỏ bừng

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Da: Nổi mày đay.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Thỉnh thoảng thấy buồn ngủ nhẹ, rối loạn tiêu hóa.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trong trường hợp suy hô hấp và ức chế hệ TKTW, dùng naloxon liều 2 - 10 mg, tiêm tĩnh mạch có thể có tác dụng hồi phục.

Thông báo cho người bệnh: Thuốc có thể gây buồn ngủ, tránh dùng cùng các thuốc ức chế TKTW và rượu.

Liều lượng và cách dùng

Trẻ em 2 - 6 tuổi: Uống 2,5 - 5 mg, 4 giờ/lần, hoặc 7,5 mg, 6 - 8 giờ/lần, tối đa 30 mg/24 giờ.

Trẻ em 6 - 12 tuổi: Uống 5 - 10 mg, 4 giờ/lần, hoặc 15 mg, 6 - 8 giờ/lần, tối đa 60 mg/24 giờ.

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: Uống 10 - 20 mg, 4 giờ/lần, hoặc 30 mg, 6 - 8 giờ/lần, tối đa 120 mg/24 giờ.

Người cao tuổi: Liều giống của người lớn.

Dextromethorphan giải phóng chậm (hỗn hợp dextromethorphan và diethenylbenzen-ethenylbenzen sulfonat copolymer) liều dùng được qui đổi tương đương dextromethorphan hydrobromid:

Trẻ em 2 - 6 tuổi: Uống 15 mg, 12 giờ/lần.

Trẻ em 6 - 12 tuổi: Uống 30 mg, 12 giờ/lần.

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: Uống 60 mg, 12 giờ/lần.

Những người bệnh có nguy cơ suy hô hấp và những người bệnh có ho khạc đờm, mủ, thời gian tối đa dùng thuốc không quá 7 ngày.

Tương tác thuốc

Dextromethorphan được chuyển hóa chính nhờ cytochrom P₄₅₀ isoenzym CYP2D6, bởi vậy tương tác với các thuốc ức chế enzyme này như amiodarone, haloperidol, propafenone, thioridazine, quinidine làm giảm chuyển hóa của dextromethorphan ở gan, làm tăng nồng độ chất này trong huyết thanh và tăng các ADR của dextromethorphan.

Tránh dùng đồng thời với các thuốc ức chế MAO vì có thể gây phản ứng tương tác có hại.

Dùng đồng thời với các thuốc ức chế TKTW có thể tăng cường tác dụng ức chế TKTW của những thuốc này hoặc của dextromethorphan.

Valdecoxbid làm tăng nồng độ của dextromethorphan trong huyết thanh khi dùng cùng nhau. Detromethorphan dùng cùng linezolid gây hội chứng giống hội chứng serotonin. Memantine có thể làm tăng cản xuất và tác dụng không mong muốn của memantine và dextromethorphan bởi vậy tránh dùng kết hợp. Không dùng kết hợp với moclobemide.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng, trong bao bì kín. Dung dịch có chứa dextromethorphan cần tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Dextromethorphan tương kỵ với penicillin, tetracycline, salicylate, natri phenobarbital và nồng độ cao kali iodide, natri iodide.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Buồn nôn, nôn, buồn ngủ, nhìn mờ, rung giật nhãn cầu, bí tiểu tiện, trạng thái mê, ảo giác, mất điều hòa, suy hô hấp, co giật (thường xảy ra với trẻ em).

Xử trí: Điều trị hỗ trợ, dùng naloxon 2 mg tiêm tĩnh mạch, cho dùng nhắc lại nếu cần tối tổng liều 10 mg.

Thông tin qui chế

Dextromethorphan 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

Alex; Ancou; Axcel Dextromethorphan-15 Syrup; Bisoltussin; Brodexin; Cadidexi; Coltox; Depectin; Dexcon; Dexipharm;

Dextanice; Dextroboston; Dexycron; DNT; Fuyuan Dextromethorphan; Methorfar; pms-Dexipharm; Rodilar; Tofluxine; Topsil cough; Ximeprox Tab; YSPNospas.

DEXTROPROPOXYPHEN

Cục Quản lý Dược đã có thông báo ngừng cấp giấy phép nhập khẩu, ngừng tiếp nhận hồ sơ đăng ký và không cấp số đăng ký đối với thuốc chứa dextropropoxyphen (xem Thông tin quy chế). Các thông tin dưới đây có tính chất tham khảo.

Tên chung quốc tế: Dextropropoxyphene.

Mã ATC: N02AC04.

Loại thuốc: Thuốc giảm đau gây nghiện.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang dextropropoxyphen hydrochlorid 65 mg.

Viên nén dextropropoxyphen napsylate 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dextropropoxyphen là thuốc giảm đau dạng opioid có cấu trúc liên quan đến methadone. Tuy kém chọn lọc hơn morphine, nhưng dextropropoxyphen gắn chủ yếu vào thụ thể mu, làm giảm đau và cho tác dụng khác đến hệ TKTW tương tự như các thuốc giống morphine. Thuốc có tác dụng giảm đau nhẹ và trung bình. Dextropropoxyphen được dùng đường uống dưới dạng hydrochloride hoặc napsylate. Dextropropoxyphen làm giảm đau bằng một nửa tới 2/3 so với codeine khi uống. Dextropropoxyphen hydrochloride, uống liều 90 mg đến 120 mg có tác dụng bằng liều 60 mg codeine, là liều thường làm giảm đau bằng 600 mg aspirin. Không giống levopropoxyphen và codeine, dextropropoxyphen không có hoặc có ít tác dụng chống ho. Dextropropoxyphen chủ yếu dùng phối hợp với các thuốc giảm đau có tác dụng chống viêm và hạ sốt khác, như với aspirin và paracetamol. Sự phối hợp này sẽ cho tác dụng giảm đau cao hơn so với riêng từng thuốc. Tuy vậy, một số nghiên cứu khác cho thấy không có sự khác biệt về giảm đau giữa aspirin hoặc acetaminophen đơn độc và các chế phẩm phối hợp một trong các thuốc đó với dextropropoxyphen. Nghi ngờ giữa lợi ích và nguy cơ của dextropropoxyphen.

Dược động học

Dextropropoxyphen được hấp thu nhanh tại đường tiêu hóa; dạng muối napsylate có khuynh hướng được hấp thu chậm hơn hydrochloride, nhưng cả hai đều qua chuyển hóa bước đầu mạnh. Nồng độ đỉnh huyết tương đạt được khoảng 2 đến 2,5 giờ sau khi uống. Thuốc phân bố nhanh và tập trung ở gan, phổi và não. Khoảng 80% dextropropoxyphen và chất chuyển hóa gắn với protein huyết tương. Dextropropoxyphen đi qua nhau thai và được phát hiện trong sữa mẹ.

Dextropropoxyphen bị khử N-methyl thành nordextropropoxyphen (norpropoxyphen) ở gan. Thuốc bài tiết vào nước tiểu, chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa. Dextropropoxyphen và nordextropropoxyphen có nửa đời thải trừ dài, tương ứng với 6 đến 12 giờ và 30 đến 36 giờ, nửa đời thải trừ kéo dài hơn ở người cao tuổi. Tích lũy dextropropoxyphen và chất chuyển hóa có thể xảy ra khi cho liều lặp lại và nordextropropoxyphen có thể góp phần vào nhiễm độc khi quá liều.

Chỉ định

Dau từ nhẹ đến vừa. Thuốc chủ yếu dùng phối hợp với các thuốc giảm đau khác để có mức giảm đau mạnh hơn.

Chống chỉ định

Có khuynh hướng tự vẫn hoặc nghiện.

Tiền sử quá mẫn với thuốc hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Bị tổn thương thận nặng.

Hen nặng cấp tính hoặc tăng anhydrid carbonic huyết.

Suy thở nặng (Nếu không có sẵn phương tiện hồi sức cấp cứu).

Thận trọng

Phải giảm liều dextropropoxyphen ở người có tổn thương gan hoặc thận, vì nồng độ thuốc trong huyết thanh có thể tăng lên hoặc thai trừ thuốc có thể chậm lại ở các đối tượng trên.

Dùng dextropropoxyphen cho người phụ thuộc thuốc opium có thể dẫn đến các triệu chứng cai nghiện opium cấp; có thể tránh được các triệu chứng này bằng cách giảm dần liều lượng thuốc đã dùng, đồng thời dùng thay thế bằng dextropropoxyphen.

Nguy cơ phát sinh quen thuốc, phụ thuộc tâm lý và phụ thuộc thể chất là các nguy cơ cần được xem xét ngay sau 1 tuần điều trị với liều lặp lại.

Người bệnh cần được cảnh báo dextropropoxyphen có thể làm phong hại đến khả năng thực hiện các nhiệm vụ nguy hiểm đòi hỏi phải tinh táo hoặc phối hợp động tác (thí dụ vận hành máy, lái xe).

Người bệnh không được dùng quá liều khuyến cáo và phải hạn chế uống rượu.

Không dùng dextropropoxyphen cho trẻ em. Với người cao tuổi, phải dùng liều thấp hơn, vì người cao tuổi nhạy cảm hơn với thuốc opiat.

Thời kỳ mang thai

Đã xảy ra triệu chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh khi người mẹ dùng dextropropoxyphen trong thời kỳ mang thai. Thuốc chỉ được dùng trong thời kỳ mang thai khi lợi ích tiềm năng vượt trội so với khả năng nguy hại cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Dextropropoxyphen và sản phẩm chuyển hóa chính là norpropoxyphen phân bố vào sữa mẹ nên thuốc phải được dùng thận trọng cho người đang thời kỳ cho con bú. Tuy vậy, các nghiên cứu ở người dùng dextropropoxyphen trong thời kỳ cho con bú cho thấy không có tác dụng nguy hại nào đối với trẻ nhỏ bú mẹ. Nếu người mẹ cho con bú dùng dextropropoxyphen thì trẻ bú mẹ phải được theo dõi về các biểu hiện như an thần, bú ít, ngủ gà và ức chế hô hấp.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Với liều khuyến cáo, tác dụng không mong muốn của dextropropoxyphen tương tự như đối với codein, nhưng ít gây táo bón hơn và ít tác dụng phụ đối với đường mật hơn.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Hoa mắt, chóng mặt, đau đầu, yếu cơ, an thần, ngủ gà.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng, táo bón.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Sảng khoái hoặc loạn tính khí.

Rối loạn thị giác.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Gan: Xét nghiệm chức năng gan bất thường và loạn chức năng gan (vàng da có hồi phục).

Giảm 17 - hydroxycorticoid và 17 - ketosteroid ở nước tiểu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

ADR thường nhẹ nếu người bệnh không dùng quá liều khuyến cáo và hạn chế uống rượu. Đã có thông báo quá liều gây tử vong với liều thấp bằng 650 - 1 300 mg (10 - 20 viên), thường phối hợp với paracetamol hoặc cùng với rượu. Úc chế hệ TKTW mạnh, thậm chí gây tử vong có thể xảy ra nhanh do lượng dextropropoxyphen

cao trong huyết tương, trong nhiều trường hợp, tử vong đã xảy ra trong vòng 1 giờ.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Dextropropoxyphen hydrochlorid và dextropropoxyphen napsylate được dùng theo đường uống. 100 mg dextropropoxyphen napsylate tương đương với 65 mg dextropropoxyphen hydrochlorid

Liều lượng:

Người lớn:

Dextropropoxyphen hydrochlorid: Liều thông thường người lớn: 65 mg/lần, cách 4 giờ/lần, khi cần. Liều khuyến cáo tối đa: 390 mg/ngày.

Dextropropoxyphen napsylate: Liều thông thường người lớn: 100 mg/lần, cách 4 giờ/lần, khi cần. Liều tối đa khuyến cáo: 600 mg/ngày.

Phải giảm liều ở người có tổn thương thận hoặc gan, người cao tuổi và liều uống phải cách xa hơn.

Để tránh triệu chứng cai thuốc ở người bệnh dùng dextropropoxyphen trong kéo dài trong vài tuần hoặc lâu hơn, phải giảm dần liều (thí dụ giảm 25 % đến 50 % liều hàng ngày) trước khi ngừng thuốc.

Trẻ em:

Không đủ số liệu nghiên cứu cho thấy sự an toàn.

Tương tác thuốc

Thuốc ức chế hệ TKTW, kê cả rượu, có thể góp phần vào tai biến của dextropropoxyphen.

Tác dụng gây co giật khi dùng liều cao dextropropoxyphen có thể tăng lên do thuốc kích thích hệ thần kinh trung ương.

Dextropropoxyphen tương tác với một số thuốc khác thông qua ức chế chuyên hóa ở gan như thuốc chống trầm cảm, benzodiazepin, chẹn beta, carbamazepin, phenobarbital, phenytoin và warfarin; liều pháp dextropropoxyphen có thể làm tăng nồng độ trong huyết thanh của bất cứ một thuốc nào trong những thuốc trên tới mức nghiêm trọng, nên cần phải xem xét giảm liều.

Nồng độ dextropropoxyphen trong huyết thanh có thể tăng bởi ritonavir dẫn tới nguy cơ ngộ độc, không được kết hợp hai thuốc này.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng:

Triệu chứng quá liều giống như triệu chứng nhiễm độc opium (hôn mê, ức chế hô hấp, trụy tuần hoàn và phù phổi) ngoài ra, người bệnh đã phụ thuộc thuốc có thể có phản ứng tâm thần và co giật. Có thể có bất thường dẫn truyền ở tim và loạn nhịp tim. Liều tối thiểu gây chết của dextropropoxyphen hydrochlorid có thể bằng 9 - 19 mg/kg, nhưng đã có trường hợp còn sống sót với liều cao bằng 70 mg/kg. Nồng độ huyết tương vượt quá 10 microgram/ml có thể gây tử vong. Nhiều báo cáo cho thấy, khi quá liều dextropropoxyphen thì tử vong có thể xảy ra trong vòng 1 giờ đầu và cũng có thể xảy ra nhanh hơn (trong vòng 15 phút), nhất là khi dùng thuốc kết hợp với rượu và paracetamol.

Điều trị:

Gây nôn hoặc rửa dạ dày và dùng than hoạt có tác dụng trong vòng 1 giờ sau khi uống dextropropoxyphen.

Thâm phán ít tác dụng.

Theo dõi điện tâm đồ là rất quan trọng. Chưa rõ là dextropropoxyphen hay sản phẩm chuyển hóa của nó có vai trò quan trọng trong việc gây tử vong khi quá liều. Tuy nhiên dextropropoxyphen và nordextropropoxyphen được cho là có tác dụng phong bế cục bộ và hoạt tính ổn định màng của dextropropoxyphen được cho là nguyên nhân chính gây ngừng tim.

Phải điều trị nhanh bằng naloxone (tiêm tĩnh mạch) và hỗ trợ hô hấp, đặc biệt cần thiết tăng cường biện pháp chống suy hô hấp

nhất là khi có rượu và sử dụng thuốc chống co giật mạnh. Naloxon không đảo ngược được triệu chứng của tim. Co giật cần được kiểm soát bằng thuốc chống co giật, nhưng cần phải nhớ tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương của dextropropoxyphen có thể tăng lên. Các thuốc kích thích hệ thần kinh (cafein hoặc các amphetamine) không được dùng vì có nguy cơ gây tăng co giật.

Khi cần, thực hiện các biện pháp hỗ trợ toàn thân như truyền dịch tĩnh mạch, dùng thuốc nâng huyết áp.

Người bệnh quá liều dextropropoxyphen dùng dạng chế phẩm kết hợp với paracetamol hoặc aspirin thì cũng cần quan tâm điều trị ngộ độc các thành phần kết hợp trên.

Qua nhiều số liệu phân tích về tử vong do quá liều dextropropoxyphen, tháng 6/2009 Hội đồng thuốc Châu Âu đã khuyến cáo rút bỏ hoàn toàn các chế phẩm có chứa dextropropoxyphen trên thị trường do hiệu quả của thuốc không lớn hơn nguy cơ mà thuốc gây ra. Trước đó, ở Anh, Thụy Sĩ và Thụy Điển cũng đã rút bỏ dextropropoxyphen khỏi thị trường. Ở Mỹ, các sản phẩm có chứa dextropropoxyphen vẫn được lưu hành trên thị trường và đồng thời nhiều biện pháp cảnh báo đã được thực hiện để giảm nguy cơ rủi ro cho người sử dụng.

Độ ổn định và bảo quản

Dextropropoxyphen hydrochlorid ổn định trong dung dịch pH 2 - 3,5.

Khi trộn với aspirin sẽ làm tăng nhanh sự phân huỷ aspirin.

Aspirin tương đối ổn định khi có dextropropoxyphen napsylat.

Bảo quản trong lọ kín và để ở nhiệt độ phòng.

Thông tin qui chế

Cục Quản lý Dược đã có Công văn số 3609/QLD-ĐK ngày 14/4/2010 thông báo ngừng cấp giấy phép nhập khẩu, ngừng tiếp nhận hồ sơ đăng ký và không cấp số đăng ký đối với thuốc chứa dextropropoxyphen.

Thuốc gây nghiện.

DIATRIZOAT

Tên chung quốc tế: Diatrizoate.

Mã ATC: V08AA01 (acid diatrizoic).

Loại thuốc: Chất cản quang thẩm thấu cao.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ 100 ml dung dịch uống hoặc dùng qua trực tràng có hàm lượng 370 mg iod/ml. Ống hoặc lọ tiêm 10 ml, 20 ml, và lọ tiêm 50 ml, 100 ml, 250 ml, 500 ml dung dịch tiêm vô trùng chứa meglumin diatrizoat và natri diatrizoat với hàm lượng thay đổi chứa khoảng 145 mg, 309 mg, 325 mg, 370 mg iod/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Diatrizoat là chất cản quang iod dạng ion. Hai muối meglumin và muối natri diatrizoat đều được sử dụng rộng rãi trong X-quang chẩn đoán. Hỗn hợp hai muối thường được dùng kết hợp để giảm thiểu các tác dụng phụ. Sử dụng meglumin diatrizoat và natri diatrizoat không cản cứ vào tác dụng dược lý của chúng mà dựa vào sự phân bố và thải trừ của chúng trong cơ thể. Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch, muối diatrizoat có thể tạo bài niệu thẩm thấu.

Dược động học

Các diatrizoat được hấp thụ rất kém qua đường tiêu hóa. Tỷ lệ liên kết với protein huyết thanh không đáng kể (dưới 5%). Diatrizoat được nhanh chóng thải trừ ở dạng không đổi qua lọc cầu thận, nếu không bị suy chức năng thận, trên 95% liều tiêm tĩnh mạch được thải trừ qua nước tiểu trong vòng 24 giờ. Khoảng từ 1 đến 2% liều sử dụng có thể thải trừ trong phân qua bài tiết mật và có thể qua

niem mạc ruột. Có thể phát hiện diatrizoat dạng vết trong các dịch khác của cơ thể như mồ hôi, nước mắt, nước bọt và dịch vị. Ở người bệnh bị suy thận nặng diatrizoat được thải trừ ra nước tiểu chậm và 10 - 50% liều tiêm vào mạch được thải trừ trong phân, chủ yếu qua bài tiết mật. Nửa đời của các diatrizoat thường từ 30 đến 60 phút, có thể tăng lên từ 20 đến 140 giờ ở những bệnh nhân suy thận. Diatrizoat qua nhau thai và bài tiết trong sữa mẹ. Diatrizoat được đào thải qua thẩm tách màng bụng hoặc thẩm tách thận nhân tạo. Có thể quan sát được ngay hình ảnh các tĩnh mạch và động mạch sau khi tiêm tĩnh mạch diatrizoat hoặc có thể quan sát được ngay tim và các mạch máu lớn vùng ngực sau khi đưa thuốc vào các buồng tim hoặc các mạch máu lớn liên quan bằng ống thông hoặc bằng cách tiêm tĩnh mạch. Cản quang sẽ tồn tại cho tới khi máu lưu thông hòa loãng dịch đưa vào. Có thể quan sát đường tiết niệu trong vòng 5 - 15 phút sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh dung dịch diatrizoat hoặc 5 - 30 phút sau khi bắt đầu tiêm truyền tĩnh mạch, tùy thuộc chức năng thận của người bệnh. Ở người bệnh suy thận, có thể sau 30 phút hoặc lâu hơn mà vẫn chưa quan sát được hình ảnh đường tiết niệu vì thuốc bài tiết chậm. Ở người suy thận nặng, có thể không quan sát được chút nào. Sự tăng cản quang cực đại trong chụp não bằng X quang cắt lớp vi tính thường xảy ra 5 - 40 phút sau khi tiêm tĩnh mạch dung dịch diatrizoat. Có thể quan sát được ngay các bộ phận đặc biệt của cơ thể sau khi tiêm diatrizoat vào vùng đó (thí dụ ổ mắt, lách, khoang khớp). Nhỏ dung dịch diatrizoat vào trong tử cung có thể quan sát được ngay tử cung và vòi tử cung. Uống dung dịch diatrizoat thông thường có thể quan sát được hình ảnh dạ dày ngay, hình ảnh ruột non trong vòng 30 - 90 phút và đại tràng trong vòng 4 giờ. Thụt diatrizoat thì có thể quan sát ngay tức khắc hình ảnh đại tràng.

Chỉ định

Thuốc tiêm và dung dịch meglumin diatrizoat và natri diatrizoat được sử dụng rộng rãi trong X-quang chẩn đoán bao gồm chụp X-quang mạch, đường tiết niệu, tăng cản quang trong chụp X-quang cắt lớp vi tính, chụp đường mật khi phẫu thuật, não thất, khớp, đĩa gian đốt sống, bàng quang.

Dung dịch uống hoặc dùng qua trực tràng meglumin diatrizoat và natri diatrizoat được sử dụng trong chụp X-quang đường tiêu hóa. Dung dịch diatrizoat cũng được sử dụng để điều trị tắc ruột phân su không biến chứng và lòng ruột hồi - kết tràng ở trẻ em bằng cơ chế thẩm thấu, kéo nước vào trong lòng ruột, tổng phân su ra ngoài.

Chống chỉ định

Chống chỉ định tuyệt đối trong chụp X-quang tuy sống.

Diatrizoat chống chỉ định đối với người bệnh có tiền sử quá mẫn với các chất cản quang chứa iod, người bệnh cường giáp rõ rệt và người bệnh suy tim mắt bù.

Tránh dùng khi chụp X-quang mạch ở người bệnh homocystin - niệu. Không được dùng khi chụp X-quang tử cung - vòi trứng trong thời gian kinh nguyệt hoặc mang thai, hoặc với người bệnh đang bị viêm ở khoang chậu.

Tránh dùng khi chụp X-quang bụng trong thời gian mang thai.

Chống chỉ định trong chụp X-quang mạch ở não hoặc chụp X-quang cắt lớp não vi tính ở người bệnh bị xuất huyết dưới màng nhện.

Thận trọng

Phải rất thận trọng khi sử dụng diatrizoat cho những người bệnh bị hen hoặc có tiền sử dị ứng.

Cần thận trọng khi sử dụng diatrizoat cho những người bệnh bị suy gan hoặc suy thận nặng hoặc những người bệnh có nguy cơ cao bị suy thận, suy tuần hoàn, khí phế thũng, xơ cứng động mạch não, đái tháo đường lâu ngày, có nguy cơ kinh thấp, cường giáp tiêm ản, u tuyến giáp nhẹ, mang thai. Cần phải điều chỉnh dịch và

chất điện giải cho những người bệnh bị mất nước trước khi sử dụng chất cản quang. Nếu bị mất nước, người bệnh đa u tuy có thể bị nguy cơ protein kết tủa trong các ống thận có thể dẫn đến vô niệu và suy thận gây tử vong.

Diatrizoat làm tăng nguy cơ tác dụng không mong muốn ở những người bệnh tăng huyết áp nặng, bệnh tim giai đoạn muộn, u tế bào ura crôm, bệnh hồng cầu hình liềm hoặc cường giáp. Cần phải cẩn trọng khi tiêm vào mạch diatrizoat cho những người bệnh bị những rối loạn tắc nghẽn mạch, người bệnh bị xo cứng động mạch não. Chất cản quang chứa iod có thể gây ảnh hưởng đến các xét nghiệm chức năng tuyến giáp, các xét nghiệm đông máu và một số xét nghiệm nước tiểu cũng có thể bị ảnh hưởng.

Nguy cơ xảy ra tác dụng không mong muốn cao ở người bệnh tuổi cao hoặc trẻ nhỏ, ốm nặng, suy nhược.

Thời kỳ mang thai

Tính an toàn của meglumin diatrizoat và natri diatrizoat trong thời kỳ mang thai chưa được xác nhận. Chỉ nên dùng chất cản quang này cho người mang thai khi lợi ích vượt trội nguy cơ có thể xảy ra. Hơn nữa, phần lớn các bác sĩ lâm sàng cho rằng chụp X-quang bụng chọn lọc là chống chỉ định trong thời kỳ mang thai vì những nguy cơ của tia X đối với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Diatrizoat có bài tiết trong sữa mẹ. Do đó nên ngừng cho con bú trong thời gian sử dụng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các chất cản quang dạng ion có các ADR đặc thù, đặc biệt là khi dùng qua đường tiêm vào mạch máu. Tần suất các ADR do nhiều yếu tố tác động bao gồm tính thẩm thấu, đường và tốc độ sử dụng, thể tích, nồng độ và hệ số nhớt của dung dịch.

Tần suất chung ADR của các chất cản quang dạng ion dùng qua đường tiêm mạch máu là 3,9%. Phân lớn các phản ứng xảy ra trong vòng 5 đến 10 phút sau khi tiêm, nhưng cũng có thể xảy ra chậm hơn. Cần theo dõi chặt chẽ người bệnh trong ít nhất 30 - 60 phút sau khi tiêm.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Da: Mày đay, đỏ bừng, ban da ngứa.

Tim mạch: Hạ huyết áp hoặc tăng huyết áp, nhịp tim nhanh hoặc nhịp tim chậm, xanh xao.

Thần kinh cảm giác: Cảm giác nóng toàn thân.

ADR khác: Ra mồ hôi, đau cánh tay.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Đau bụng.

Hô hấp: Khó thở, ho, cơn hen, thở khò khè, co thắt thanh quản, co thắt phế quản, đau hoặc tức ngực, phù mặt hoặc phù thanh môn, chứng xanh tím.

Thần kinh cảm giác: Bồn chồn, đau đầu, chóng mặt, run, đau nhói dây thần kinh môi, luỗi, miệng hoặc tay chân, tetani, rét run, kích động, liệt nửa người, rối loạn phát âm hoặc rối loạn thị giác, ngất.

Tại chỗ: Viêm tĩnh mạch huyết khối, đau, bong rát, đau nhức hoặc tê dại chỗ tiêm, co thắt tĩnh mạch, xẹp cục bộ tĩnh mạch tiêm, khối tụ máu, bầm máu, đốm xuất huyết ở mặt, ở kết mạc hoặc lan tỏa.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Hô hấp: Phù thanh quản hoặc phổi, phù thanh môn.

Tim mạch: Thiếu năng động mạch vành, loạn nhịp tim (thí dụ rung tâm thất), hội chứng nhồi máu cơ tim, ngừng tim.

Thần kinh: Sốc, động kinh (co giật), mất ý thức.

Chú ý: Phải đặc biệt thận trọng với các triệu chứng quá mẫn ngứa, hắt hơi, v.v... vì những biểu hiện này có thể là những triệu chứng ban đầu của phản ứng phản vệ.

Bệnh thận trong đáy tháo đường có thể dẫn đến suy thận sau khi tiêm mạch chất cản quang. Điều này có thể làm cho người bệnh đang dùng biguanid sớm bị nhiễm acid lactic. Để đề phòng, nên ngừng sử dụng biguanid 48 giờ trước khi dùng chất cản quang và chỉ dùng lại sau khi chức năng thận đã hồi phục đầy đủ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Chuẩn bị sẵn sàng đầy đủ tất cả các thuốc và phương tiện cấp cứu và thông thoáng các cách xử trí tương ứng là điều kiện tiên quyết để xử lý có hiệu quả các sự cố của chất cản quang.

Dự phòng các phản ứng đặc thù:

Người bệnh có tiền sử dị ứng cần cho dùng trước thuốc kháng histamin và corticosteroid. Điều trị trước với prednisolon và diphenhydramin hydrochlorid làm giảm tần suất các phản ứng toàn thân tức thì. Nên dùng steroid trước khi sử dụng chất cản quang khá lâu để dự phòng tai biến có hiệu lực.

Do có nguy cơ của cơn tăng huyết áp, những người bệnh nghi bị u tế bào ura crôm nên được trị liệu trước với chất chặn thụ thể alpha. Người bệnh thuộc nhóm có nguy cơ nên được trị liệu dự phòng trước đê hạn chế đến tối thiểu nguy cơ bị huyết khối và nghẽn mạch.

Điều trị các phản ứng:

Các triệu chứng chủ quan nhẹ, như cảm giác nóng và buồn nôn sẽ mất nhanh khi giảm tốc độ tiêm hoặc ngừng một lúc.

Nếu có các biểu hiện đầu tiên của sốc mới phát, ngừng dùng ngay chất cản quang và nếu cần, tiến hành liệu pháp đặc hiệu qua tĩnh mạch. Vì vậy, nên dùng một canun đèo để đưa chất cản quang vào tĩnh mạch.

Nếu trong khi tiêm xuất hiện các tác dụng phụ rõ rệt hoặc nghi là bị dị ứng và khi ngừng một lúc mà phản ứng không mất hoàn toàn thì có thể người bệnh bị quá mẫn và khi đó phải từ bỏ việc thăm dò phát hiện. Trường hợp bị phản ứng nặng, cần cho sử dụng steroid tiêm tĩnh mạch dựa theo kinh nghiệm và cho sử dụng oxy. Sốc hạ huyết áp không do tim thường đáp ứng tốt với liệu pháp truyền dịch, nhưng đôi lúc có thể phải dùng thuốc co mạch nâng huyết áp. Adrenalin là chỉ định trước hết đối với phản ứng co thắt phế quản và các phản ứng kiểu dị ứng khác nhưng phải sử dụng thận trọng để tránh loạn nhịp tim. Thuốc kháng histamin tiêm tĩnh mạch có tác dụng với phù thâm kinh mạch, nhưng lại có thể làm nặng thêm phản ứng hạ huyết áp. Đối với các cơn co giật do nhiễm độc hóa chất, phải tiêm tĩnh mạch diazepam và thở oxygen.

Liều lượng và cách dùng

Dùng qua đường tiêm: Liều lượng và nồng độ meglumin diatrizoat và natri diatrizoat tiêm vào mạch thay đổi theo từng người bệnh cụ thể và tỉ lệ với diện tích của vùng đặc trưng của hệ mạch cần quan sát và mức độ loãng máu dự đoán ở vùng đó.

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: Để chụp X-quang đường tiết niệu, dùng meglumin diatrizoat và natri diatrizoat qua đường tiêm tĩnh mạch, hoặc tiêm truyền hoặc tiêm ngược dòng. Liều trung bình cho người lớn có chức năng thận bình thường tương đương với 20 g iod, hoặc 300 mg iod/kg thể trọng/phút, tiêm tĩnh mạch. Nhưng cũng có nhiều phác đồ liều lượng khác để sử dụng. Để chụp X-quang mạch và tăng cản quang trong chụp X-quang cắt lớp vi tính, cần dùng thêm thuốc tê hoặc thuốc mê, và thuốc an thần hoặc thuốc giảm đau để làm giảm đau do sử dụng dịch cản quang có tính thẩm thấu lớn.

Trẻ em và trẻ sơ sinh: Chụp X-quang đường niệu trẻ còn bú và trẻ nhỏ nói chung cho thấy có độ cản quang thấp hơn so với chụp X-quang đường tiết niệu ở người lớn. Điều này được giải thích là do chức năng sinh lý non yếu của các nephron chưa trưởng thành. Vì vậy liều chỉ định tương đối cao:

Trẻ dưới 1 năm tuổi: 7 - 10 ml urografin 325/370; trẻ từ 1 - 2 tuổi: 10 - 12 ml urografin 325/370; trẻ từ 2 - 6 tuổi: 12 - 15 ml urografin 325/370; trẻ từ 6 - 12 tuổi: 15 - 20 ml urografin 325/370.

Ghi chú: Urografin 325/370 là tên thương mại của diatrizoat chứa 325 hoặc 370 mg iod/ml.

Dùng qua đường uống:

Người lớn và trẻ em từ 10 tuổi trở lên: Đế quan sát dạ dày: 60 ml gastrografin (thuốc diatrizoat uống chứa 300 mg iod/ml) là đủ. Để theo dõi toàn bộ đường tiêu hóa, có thể cần đến 100 ml. Chụp X-quang cắt lớp vi tính: Nên dùng 1 - 1,5 lít dung dịch gastrografin 3% trong nước (30 ml/lít).

Người bệnh cao tuổi hoặc bị suy mòn: Nên pha loãng với cùng thể tích nước.

Trẻ em dưới 10 tuổi: Thường 15 - 30 ml gastrografin là đủ. Có thể pha loãng liều sử dụng với hai lần thể tích nước.

Trẻ còn bú và trẻ nhỏ: Nên pha loãng chất cản quang với 3 - 4 lần thể tích nước.

Dùng qua trực tràng:

Người lớn: Nên pha loãng chất cản quang với 3 - 4 lần thể tích nước.

Thông thường không cần dùng quá 500 ml dung dịch gastrografin.

Trẻ em: Nên pha loãng chất cản quang với 4 - 5 lần thể tích nước; dưới 5 tuổi nên dùng dung dịch loãng hơn.

Tương tác thuốc

Thuốc tăng bài tiết acid uric có thể đẩy nhanh bệnh lý thận.

Nếu đang dùng metformin, có nhiều nguy cơ gây nhiễm acid lactic hơn. Diatrizoat và strophantid K có thể có tác dụng hiệp đồng gây độc. Việc điều trị trước đây bằng interleukin-2 có thể gây phản ứng quá mẫn không điển hình với chất cản quang dưới dạng nhiều kiểu phản ứng nhắc lại khác nhau gây độc và ta không thể phòng ngừa những phản ứng này bằng trị liệu trước với steroid được.

Hydralazin đường nhu làm tăng nguy cơ viêm mạch ở da cấp tính.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản tránh ánh sáng mạnh, tránh nóng. Có thể xuất hiện các tinh thể trong chế phẩm meglumin diatrizoat và natri diatrizoat. Có thể làm tan tinh thể bằng cách ngâm lọ thành phẩm vào nước nóng và lắc nhẹ. Tuổi thọ của thuốc là 5 năm đối với một số chế phẩm diatrizoat. Trường hợp thuốc tiêm sodium diatrizoat (như hypaque) tương đối ổn định, có thể hấp, nếu dung dịch tiêm có chứa tá dược natri calci edetat 0,0125% (khối lượng/thể tích). Nhưng không được hấp lần thứ hai vì có thể sinh ra amin tự do.

Tương kỵ

Chế phẩm meglumin diatrizoat và natri diatrizoat cũng có thể bị vẩn đục hoặc kết tủa ở pH 4 hoặc dưới 4.

Thuốc tiêm meglumin diatrizoat và natri diatrizoat tương kỵ về lý học với dung dịch protamin sulfat hoặc thuốc tiêm promethazine hydrochlorid. Vì có thể tạo thành kết tủa nên khi tiêm không được trộn chung các chất cản quang và các thuốc dự phòng tai biến.

Quá liều và xử trí

Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho gastrografin. Cần điều trị triệu chứng.

Trường hợp quá liều do sơ xuất hoặc khi bị suy thận nặng, có thể loại bỏ chất cản quang bằng thẩm phân, và nên điều chỉnh cản bằng nước và chất điện giải. Nghiên cứu về độc tính cấp, không thấy có nguy cơ nhiễm độc thuốc cấp tính.

DIAZEPAM

Tên chung quốc tế: Diazepam.

Mã ATC: N05BA01.

Loại thuốc: An thần, giải lo âu, gây ngủ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc uống: Dạng cồn thuốc, dạng sirô thuốc hoặc dạng dung dịch thuốc trong sorbitol 2 mg/5 ml; dung dịch uống 5 mg/5 ml; dung dịch uống đậm đặc 5 mg/1 ml;

Viên nén: 2 mg, 5 mg, 10 mg;

Nang: 2 mg, 5 mg, 10 mg.

Thuốc tiêm: Ống tiêm 10 mg/2 ml, lọ 50 mg/10 ml.

Thuốc trực tràng: Viên đạn 5 mg, 10 mg; dạng ống thụt trực tràng 5 mg, 10 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Diazepam là thuốc hướng thần nhóm benzodiazepin tác dụng kéo dài. Diazepam có tác dụng an thần làm giảm căng thẳng, kích động, lo âu và gây ngủ. Ngoài ra, diazepam còn làm giãn cơ, chống co giật. Thuốc được dùng trong thời gian ngắn để điều trị trạng thái lo âu, căng thẳng, dùng làm thuốc an thần, tiền mê, chống co giật (đặc biệt trạng thái động kinh và co giật do sốt cao), chống co cứng cơ và làm giảm hội chứng cai rượu.

Cơ chế: Diazepam gắn với các thụ thể benzodiazepin ở hệ thần kinh trung ương và các cơ quan ngoại vi đặc biệt. Thụ thể benzodiazepin trên hệ thần kinh trung ương có liên quan chặt chẽ với thụ thể của acid gamma aminobutyric (GABA) - một chất dẫn truyền thần kinh chủ yếu gây ức chế ở não. Sau khi gắn với thụ thể benzodiazepin, diazepam làm tăng khả năng gắn GABA vào thụ thể GABA, gây tăng cường tác dụng ức chế thần kinh trung ương.

Dược động học

Diazepam được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khi uống từ 0,5 đến 2 giờ. Tiêm bắp, sự hấp thu của diazepam có thể chậm và thất thường tùy theo vị trí tiêm. Nếu tiêm vào cơ delta, thuốc thường được hấp thu nhanh và hoàn toàn. Dùng theo đường trực tràng, thuốc được hấp thu nhanh và hầu như hoàn toàn.

Diazepam gắn mạnh vào protein huyết tương (95 - 99%). Thể tích phân bố trong khoảng từ 0,95 đến 2 lít/kg, phụ thuộc vào tuổi. Diazepam qua lipid nhanh chóng vào nhanh trong dịch não - tuy. Diazepam và chất chuyển hóa chính N-desmethyl diazepam qua được nhau thai và bài tiết vào sữa mẹ.

Diazepam chuyển hóa chủ yếu ở gan, đặc biệt thông qua hệ enzym cytochrome P₄₅₀ (CYP) 2C19. Các chất chuyển hóa, N-desmethyl diazepam (nordiazepam), temazepam và oxazepam xuất hiện trong nước tiểu dưới dạng liên hợp glucuronid, là những chất có hoạt tính. Chi 20% các chất chuyển hóa được phát hiện trong nước tiểu trong 72 giờ đầu.

Diazepam có nửa đời thải trừ hai pha, một pha phân bố ban đầu nhanh và một pha thải trừ cuối cùng kéo dài 1 - 2 ngày. Các chất chuyển hóa có hoạt tính N-desmethyl diazepam, temazepam và oxazepam, có nửa đời thải trừ tương ứng theo thứ tự 30 - 100 giờ, 10 - 20 giờ và 5 - 15 giờ.

Thuốc thải trừ chủ yếu qua thận, một phần qua mật, phụ thuộc vào tuổi và chức năng gan, thận. Thuốc chuyển hóa và thời gian đào thải ở trẻ sơ sinh chậm hơn nhiều so với trẻ lớn và người lớn. Ở người cao tuổi, thời gian đào thải dài gấp 2 đến 4 lần. Thuốc cũng đào thải dài ở người bệnh có chức năng thận bị tổn thương. Ở người bị bệnh gan (xơ gan, viêm gan), đào thải kéo dài gấp 2 lần.

Chỉ định

Diazepam được sử dụng trong những trạng thái lo âu, kích động, mất ngủ.

Trong trường hợp trầm cảm có kèm trạng thái lo âu, kích động, mất ngủ, có thể dùng diazepam cùng với các thuốc chống trầm cảm.

Sáng rượu cấp, các bệnh tiền sàng và hội chứng cai rượu cấp.

Co cứng cơ do não hoặc do thần kinh ngoại vi.

Co giật do sốt cao, trạng thái động kinh, co giật do ngộ độc thuốc.

Tiền mê trước khi phẫu thuật.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với benzodiazepin và các thành phần khác của thuốc.

Nhược cơ, suy hô hấp nặng.

Không nên sử dụng trong trạng thái ám ảnh hoặc sợ hãi. Không sử dụng đơn độc để điều trị trầm cảm hoặc lo âu kết hợp với trầm cảm vì có nguy cơ thúc đẩy tự sát ở nhóm người bệnh này.

Không dùng diazepam điều trị bệnh loạn thần mạn tính.

Không kết hợp diazepam với một benzodiazepin khác vì có thể gây chứng quên ở người bệnh. Không dùng diazepam khi có sự mất mát hoặc người thân chết vì có thể việc điều chỉnh tâm lý bị ức chế.

Thận trọng

Thận trọng với người bệnh giảm chức năng gan, thận, bệnh phổi mạn tính, bệnh glôcôm góc đóng hoặc tổn thương thực thể não, xơ cứng động mạch. Nghiên thuốc ít xảy ra khi sử dụng diazepam trong thời gian ngắn. Triệu chứng cai thuốc cũng có thể xảy ra với người bệnh dùng liều điều trị thông thường và trong thời gian ngắn, có thể có di chứng về tâm sinh lý bao gồm cả trầm cảm. Với người bệnh điều trị dài ngày các triệu chứng trên hay xảy ra hơn.

Cũng như với các benzodiazepin khác, cần rất thận trọng khi dùng diazepam điều trị cho người bệnh bị rối loạn nhân cách.

Diazepam làm giảm khả năng tập trung lái xe và vận hành máy móc và tăng tác dụng của rượu, vì vậy cần rất thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc.

Thời kỳ mang thai

Diazepam qua nhau thai vào thai nhi; sau thời gian điều trị dài, diazepam có thể gây hạ huyết áp thai nhi ảnh hưởng đến chức năng hô hấp và gây hạ nhiệt ở trẻ sơ sinh. Một số ít trường hợp thấy có triệu chứng cai thuốc rõ ràng ở trẻ mới sinh. Một số nghiên cứu trên súc vật cho thấy diazepam gây sút mê, khuyết tật ở hệ thần kinh trung ương và rối loạn ứng xử.

Rất hạn chế dùng diazepam khi mang thai, chỉ dùng khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Không dùng diazepam cho người cho con bú dưới 6 tháng tuổi vì có thể gây ngủ, tích lũy thuốc ở trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn phổ biến và phụ thuộc vào liều sử dụng. Người cao tuổi nhạy cảm hơn so với người trẻ. Phần lớn các tác dụng không mong muốn là an thần buồn ngủ với tỷ lệ 4 - 11%. Tác dụng an thần, buồn ngủ sẽ giảm nếu tiếp tục điều trị trong một thời gian.

Thường gặp, ADR > 1/100

Buồn ngủ.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Chóng mặt, nhức đầu.

Thần kinh: Khó tập trung tư tưởng.

Cơ xương: Mát điêu hòa, yếu cơ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thần kinh: Phản ứng nghịch thường như kích động, hung hăng, ảo giác.

Da: Dị ứng.

Gan: Vàng da, độc tính với gan, transaminase tăng, phosphatase kiềm tăng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Dùng diazepam kéo dài dẫn đến nghiện thuốc, không nên dùng

quá 15 - 20 ngày. Hội chứng cai thuốc (co giật, run, co cứng cơ bụng, nôn, toát mồ hôi) xảy ra khi ngừng thuốc đột ngột. Các triệu chứng cai thuốc nặng hơn, thường giới hạn ở người dùng thuốc liều quá cao và trong thời gian dài. Thông thường các triệu chứng nhẹ hơn (khó ợ, mất ngủ) có thể thấy khi ngừng thuốc đột ngột sau vài tháng dùng liều điều trị. Vì vậy thông thường sau khi điều trị tránh ngừng thuốc đột ngột mà phải giảm liều từ từ.

Để tránh nghiện thuốc, tốt nhất nên dùng ở mức liều thấp nhất có hiệu quả, ngắn ngày nhất và hạn chế chỉ định.

Liều lượng và cách dùng

Diazepam có thể dùng đường uống, đường trực tràng (viên đạn, dung dịch, gel), tiêm bắp hoặc tiêm hoặc truyền tĩnh mạch. Tiêm tĩnh mạch nên tiêm chậm, tốc độ không quá 1 ml (5 mg)/phút. Khi phải điều trị liên tục, để tránh nghiện thuốc nên dùng thuốc ở liều thấp nhất có hiệu quả và thời gian dùng không nên kéo dài quá 15 - 20 ngày.

Lo âu nặng: Uống: Người lớn 2 mg/lần, 3 lần/ngày, có thể tăng liều tối đa 30 mg/ngày; trẻ em trên 6 tháng tuổi dùng tối 10 mg/ngày. Dung dịch trực tràng: 500 microgam/kg thể trọng, có thể dùng nhắc lại sau 12 giờ. Đạn trực tràng: 10 - 30 mg. Tiêm bắp, tĩnh mạch: Tối đa 10 mg nhắc lại sau 4 giờ nếu cần.

Mất ngủ kèm lo âu: Người lớn 5 - 15 mg, tối đa 30 mg; trẻ em 1 - 5 mg uống trước khi đi ngủ.

Tiền mê, an địu trong các thủ thuật: Uống 5 - 15 mg. Dung dịch trực tràng 10 mg. Tiêm tĩnh mạch 100 - 200 microgam/kg thể trọng.

Động kinh các loại: Uống 2 - 60 mg/ngày, chia nhiều lần. Gel trực tràng 200 - 500 microgam/kg thể trọng tùy thuộc vào tuổi, có thể dùng nhắc lại sau 4 - 12 giờ nếu cần.

Trạng thái động kinh, co giật do sốt cao, co giật do ngộ độc thuốc: Dùng dung dịch trực tràng, người lớn và trẻ em trên 10 kg: 500 microgam/kg thể trọng, có thể dùng nhắc lại cách 12 giờ/lần (dạng thuốc đạn trực tràng hấp thu chậm nên không thích hợp). Nếu không kiểm soát được co giật ở liều đầu tiên có thể lựa chọn thuốc chống động kinh khác. Đường tiêm tĩnh mạch 10 - 20 mg, dùng nhắc lại sau 30 - 60 phút nếu cần. Trẻ em: 200 - 300 microgam/kg thể trọng.

Co thắt cơ: Uống 2 - 15 mg, trường hợp nặng có thể tăng liều: Bai não người lớn có thể dùng tối 60 mg và trẻ em tối 40 mg. Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch 10 mg, dùng nhắc lại sau 4 giờ nếu cần.

Co giật do uốn ván: Người lớn và trẻ em 100 - 300 microgam/kg, tiêm tĩnh mạch cứ 1 - 4 giờ tiêm một lần hoặc truyền tĩnh mạch 3 - 10 mg/kg/24 giờ. Dung dịch trực tràng 500 microgam/kg, dùng nhắc lại cách 12 giờ/lần.

Hội chứng cai rượu: Uống 5 - 20 mg, nhắc lại sau 2 - 4 giờ nếu thấy cần (hoặc ngày đầu 10 mg/lần, 3 - 4 lần/ngày, sau đó giảm xuống 5 mg, 3 - 4 lần/ngày). Trường hợp nặng, dùng đường tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 10 - 20 mg.

Tương tác thuốc

Diazepam làm tăng ức chế hô hấp, an thần, ức chế tim mạch của các thuốc ức chế thần kinh trung ương và tâm thần: Thuốc giảm đau opioid, chống trầm cảm, kháng histamin, chống rối loạn tâm thần, gây mê, an thần gây ngủ khác và rượu, vì vậy nên thận trọng khi sử dụng đồng thời diazepam với các loại thuốc này. Đặc biệt khi dùng diazepam cùng thuốc giảm đau opioid (morphin) có thể gây ức chế hô hấp nặng vì vậy liều của diazepam phải giảm ít nhất 1/3 và tăng dần từng lượng nhỏ. Cimetidin và ciprofloxacin giảm độ thanh thải của diazepam, do đó làm tăng nồng độ diazepam trong huyết tương.

Isoniazid làm tăng thời gian bán thải của diazepam từ 34 - 45 giờ.

Thuốc tránh thai và omeprazol có thể làm tăng tác dụng của diazepam.

Cafein làm giảm tác dụng an thần của diazepam.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản tránh ánh sáng, ở nhiệt độ bằng hoặc dưới 25 °C. Không để ở nhiệt độ đóng băng (vì diazepam có thể bị kết tinh).

Tương kỵ

Không nên trộn hoặc pha loãng diazepam với các dung dịch khác hoặc thuốc khác trong bơm tiêm hoặc trong chai dịch truyền.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Ngứa, lú lẫn, hôn mê và giảm phản xạ.

Xử trí: Theo dõi hô hấp, mạch và huyết áp như trong tất cả trường hợp dùng thuốc quá liều. Rửa dạ dày ngay lập tức. Truyền dịch tĩnh mạch và thông khí đường hô hấp. Có thể chống hạ huyết áp bằng noradrenalin hoặc metaraminol. Thảm phân ít có giá trị. Có thể dùng flumazenil để hủy bỏ một phần hay toàn bộ tác dụng an thần của benzodiazepin.

Thông tin qui chế

Thuốc hướng tâm thần.

Diazepam 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

Cetecoduxen; Mekoluxen; Pyme Sezipam; Sedupam; Seduxen; Valium.

DICLOFENAC

Tên chung quốc tế: Diclofenac.

Mã ATC: M01AB05, M02AA15, S01BC03, D11AX18

Loại thuốc: Thuốc chống viêm không steroid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Diclofenac được dùng chủ yếu dưới dạng muối natri. Muối diethylamonium và muối hydroxyethylpyrrolidin được dùng bôi ngoài. Dạng base và muối kali cũng được dùng làm thuốc uống. Liều lượng diclofenac được tính theo diclofenac natri.

Viên bao tan trong ruột: 25 mg; 50 mg; 100 mg.

Ông tiêm: 75 mg/2 ml; 75 mg/3 ml.

Thuốc đạn: 25 mg; 100 mg.

Thuốc nhỏ mắt: 0,01%.

Thuốc gel để xoa ngoài 10 mg/g.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Diclofenac là thuốc chống viêm không steroid, dẫn xuất từ acid phenylacetic. Thuốc có tác dụng chống viêm, giảm đau và giảm sốt nhanh. Cơ chế tác dụng chính xác chưa được biết rõ. Diclofenac là một chất ức chế mạnh hoạt tính của cyclooxygenase, ít nhất là hai isoenzym COX-1 và COX-2 để làm giảm tạo thành prostaglandin, prostacyclin, thromboxan là những chất trung gian của viêm. Ức chế COX-1 gây ra các tác dụng phụ ở niêm mạc dạ dày (ức chế tạo mucin là một chất có tác dụng bảo vệ đường tiêu hóa) và kết tập tiểu cầu. Tác dụng chống viêm, giảm đau, hạ sốt chủ yếu do ức chế COX-2.

Diclofenac nồng độ cao gây ức chế tạo các chất chuyển hóa khác của acid arachidonic bao gồm leukotrien và acid 5-hydroxyicosatetraenoic (5-HETE). Diclofenac có thể ngăn cản di chuyển bạch cầu (bao gồm bạch cầu đa nhân) vào vị trí viêm. Tuy nhiên, ức chế hình thành leukotrien và di chuyển bạch cầu không do diclofenac ức chế trực tiếp lipooxygenase. Diclofenac cũng ức chế bạch cầu đa nhân giải phóng enzym của các thể tiêu bào và có thể ức chế sản xuất superoxid và hóa ứng động của bạch cầu đa nhân.

Thực nghiệm trên chuột công, dựa trên trọng lượng, hiệu quả chống viêm của diclofenac thấp hơn piroxicam, và gấp khoảng 2,5, 10, 24, 80 hoặc 430 lần hiệu quả của indomethacin, naproxen, phenylbutazon, ibuprofen, hoặc aspirin, theo thứ tự. Thuốc không làm thay đổi tiến trình của bệnh và không ngăn được phá hủy khớp. Nghiên cứu trên người, trên cơ sở trọng lượng, tác dụng giảm đau của diclofenac tương tự như codein và gấp khoảng 3 - 8, 8 - 16, và 12 - 18 lần tác dụng của naproxen, ibuprofen, và aspirin, theo thứ tự. Khi dùng kéo dài diclofenac, tác dụng giảm đau không bị giảm. Cơ chế tác dụng hạ sốt nói chung của các thuốc chống viêm không steroid chưa rõ, nhưng có thể do ức chế tổng hợp prostaglandin ở hệ thần kinh trung ương (có thể ở hạ đồi). Trên chuột công, tác dụng hạ sốt của diclofenac liều 0,5 mg/kg tương tự với tác dụng của liều 1, 2, 24, 35, 55, hoặc 185 mg/kg của indomethacin, ibuprofen, phenylbutazon, naproxen hoặc aspirin, theo thứ tự tương ứng.

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.

Diclofenac có thể ức chế tiểu cầu kết tập và có thể kéo dài thời gian chảy máu, do ức chế tổng hợp prostaglandin do COX-1.

Dược động học:

Hấp thu: Diclofenac natri và kali hấp thu hầu như hoàn toàn qua đường tiêu hóa; vì thuốc chuyển hóa bước đầu mạnh ở gan, nên khoảng 50 - 60% liều diclofenac tới tuần hoàn dưới dạng không đổi. Thuốc cũng hấp thu qua đường hậu môn và qua da.

Thời gian tác dụng chậm khi uống viên giải phóng chậm, nhưng mức độ hấp thu không đổi.

Nồng độ đỉnh trong huyết tương: Trong vòng 1 giờ (viên diclofenac kali) hoặc 2 - 3 giờ (viên diclofenac natri giải phóng chậm), hoặc 10 - 30 phút (uống dung dịch diclofenac natri), hoặc 1 giờ (đặt trực tràng). Thực ăn làm giảm tốc độ hấp thu của thuốc, nhưng không ảnh hưởng nhiều đến mức độ hấp thu. Thuốc chống acid cũng có thể làm giảm tốc độ hấp thu nhưng không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu. So với người khỏe mạnh, C_{max} khi uống giảm ở người viêm khớp dạng thấp, nhưng AUC không đổi. C_{max} tăng gấp 4 lần ở người cao tuổi và AUC tăng gấp 2 lần, mặc dù vậy, cũng không có thay đổi thực sự nào về liều dùng liên quan đến tuổi được báo cáo. Không có sự thay đổi về dược động học ở người suy thận.

Phân bố: Sau khi uống, thuốc phân bố vào dịch màng hoạt dịch, đạt nồng độ đỉnh khoảng 60 - 70% nồng độ đỉnh trong huyết tương, tuy nhiên sau 3 - 6 giờ, nồng độ ở dịch màng hoạt dịch của thuốc và chất chuyển hóa cao hơn nhiều nồng độ trong huyết tương. Thể tích phân bố: 1,3 - 1,4 lít/kg. Diclofenac gắn mạnh nhưng thuận nghịch với protein, chủ yếu là albumin. Ở người bị viêm khớp dạng thấp, diclofenac gắn vào protein trong dịch hoạt dịch thấp hơn so với huyết tương.

Diclofenac và các chất chuyển hóa qua được nhau thai ở chuột nhắt và chuột công. Khi uống liều 100 mg/ngày, nồng độ thuốc trong sữa mẹ không nhiều, nhưng ít nhất đã có người uống liều 150 mg/ngày, nồng độ diclofenac trong sữa xấp xỉ 100 nanogam/ml.

Thải trừ: Thuốc bài tiết qua nước tiểu và phân. Dưới 1% liều dạng không đổi thải trừ vào nước tiểu. Khoảng 60% liều thải trừ vào nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa, số còn lại thải trừ qua phân. Nửa đời thải trừ diclofenac không đổi trong huyết tương khoảng 1 - 2 giờ. Thanh thải toàn bộ trong huyết tương khoảng 263 ml/phút.

Chỉ định

Điều trị triệu chứng lâu dài các loại viêm khớp mạn tính: Viêm đa khớp dạng thấp, viêm cột sống dính khớp, viêm khớp vẩy nến, một số thoái hóa khớp gây đau và tàn tật.

Điều trị triệu chứng ngắn ngày các đợt cấp viêm cạnh khớp (vai đau cấp, viêm gân, viêm bao hoạt dịch), viêm khớp do gút, đau lưng, đau rễ thần kinh nặng.

Điều trị triệu chứng đau sau phẫu thuật (chỉnh hình, phụ khoa, răng, chấn thương).

Điều trị thống kinh vô căn.

Viem da khớp dạng thấp thiểu niêm.

Điều trị tại chỗ: Viêm sau mổ đục thủy tinh thể, giảm đau tạm thời và sờ ánh sáng sau phẫu thuật khúc xạ giác mạc.

Chóng chỉ định

Quá mẫn với diclofenac, aspirin hay thuốc chống viêm không steroid khác (hen, viêm mũi, mày đay sau khi dùng aspirin).

Loét dạ dày tiền triễn.

Người bị hen hay co thắt phế quản, chảy máu, bệnh tim mạch, suy thận nặng hoặc suy gan nặng.

Người đang dùng bất cứ thuốc chống đông máu nào (coumarin, thuốc chống kết tập tiểu cầu).

Người bị suy tim sung huyết, giảm thể tích tuần hoàn do thuốc lợi niệu hay do suy thận, tốc độ lọc cầu thận < 30 ml/phút (do nguy cơ xuất hiện suy thận).

Người bị bệnh chất tạo keo (nguy cơ xuất hiện viêm màng não vô khuẩn). Cần chú ý là tất cả các trường hợp bị viêm màng não vô khuẩn đều có trong tiền sử một bệnh tự miễn nào đó, như một yếu tố dễ mắc bệnh).

Người mang kính áp tròng không dùng thuốc nhỏ mắt diclofenac. Giảm đau trong hoàn cảnh phẫu thuật ghép nối tắt động mạch vành do nguy cơ nhồi máu cơ tim và đột quy.

Không được bôi, dán thuốc lên vùng da bị tổn thương.

Thận trọng

Người có tiền sử loét, chảy máu hoặc thủng đường tiêu hóa.

Người bệnh suy thận, suy gan, bị lupus ban đỏ toàn thân.

Người bệnh tăng huyết áp hay bệnh tim có ứ nước hoặc phù.

Người có tiền sử bệnh gan. Cần theo dõi chức năng gan thường kỳ khi điều trị dài ngày bằng diclofenac.

Người có tiền sử rối loạn đông máu, chảy máu.

Cần khám nhän khoa cho người bệnh bị rối loạn thị giác khi dùng diclofenac.

Diclofenac nhỏ mắt có thể làm chậm liền sẹo.

Thời kỳ mang thai

Chỉ dùng diclofenac cho người mang thai khi thật cần thiết và khi người bệnh không dùng được các thuốc chống viêm thuộc các nhóm khác và chỉ dùng với liều cần thiết thấp nhất. Không nên dùng thuốc trong ba tháng cuối thai kỳ (nguy cơ ức chế tử cung co bóp và làm ống động mạch đóng sớm, gây tăng áp lực tiêu tuần hoàn không hồi phục, suy thận ở thai).

Người định mang thai không nên dùng bất kỳ thuốc nào có tác dụng ức chế tổng hợp prostaglandin, kể cả diclofenac, vì ức chế phôi bào làm tổ.

Thời kỳ cho con bú

Diclofenac vào được sữa mẹ rất ít. Chưa có dữ liệu về tác dụng trên trẻ bú mẹ. Người mẹ cho con bú có thể dùng diclofenac khi cần phải dùng thuốc chống viêm không steroid.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Uống:

5 - 15% người bệnh dùng diclofenac có tác dụng không mong muốn ở bộ máy tiêu hóa.

Chú ý: Trong số các thuốc chống viêm không steroid, diclofenac độc hơn ibuprofen và ibuprofen là thuốc ít độc nhất nhưng vẫn hiệu quả.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Nhức đầu, bồn chồn.

Tiêu hóa: Đau vùng thượng vị, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, trướng bụng, chán ăn, khó tiêu.

Gan: Tăng các transaminase.

Tai: Ù tai.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Phù, dị ứng (đặc biệt co thắt phế quản ở người bệnh hen), choáng phản vệ kể cả tụt huyết áp, viêm mũi, mày đay.

Tiêu hóa: Đau bụng, chảy máu đường tiêu hóa, làm ồ loét tiền triễn, nôn ra máu, ỉa máu, ỉa chảy lẫn máu, kích ứng tại chỗ (khi đặt thuốc vào trực tràng).

Hệ thần kinh: Buồn ngủ, ngủ gật, trầm cảm, mất ngủ, lo âu, khó chịu, dễ bị kích thích.

Da: Mày đay.

Hô hấp: Co thắt phế quản.

Mắt: Nhìn mờ, điểm tối thị giác, đau nhức mắt, nhìn đôi.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phù, phát ban, hội chứng Stevens-Johnson, rung tóc.

Hệ thần kinh: Viêm màng não vô khuẩn.

Máu: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính, tăng bạch cầu ái toan, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu.

Gan: Rối loạn co bóp túi mật, test chức năng gan bất thường, nhiễm độc gan (vàng da, viêm gan).

Tiết niệu: Viêm bàng quang, tái máu, suy thận cấp, viêm thận kẽ, hội chứng thận hư.

Dung dịch nhỏ mắt (giọt):

Rất thường gặp, ADR > 10/100

Mắt: Chảy nước mắt (30%), viêm giác mạc (28%), tăng nhãn áp (15%), ngứa mắt, cay mắt tạm thời (15%).

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Tim mạch: Phù mặt ($\leq 3\%$).

Thần kinh trung ương: Lão đảo, đau đầu.

Da: Ngứa, phát ban.

Nội tiết, chuyển hóa: Ứ dịch.

Tiêu hóa: Trướng bụng, đau bụng, táo bón, ỉa chảy, khó tiêu, đầy bụng, thủng đường tiêu hóa, ợ nóng, buồn nôn, loét dạ dày - tá tràng/chảy máu dạ dày, nôn.

Thần kinh - cơ - xương: Đau cơ, yếu cơ.

Mắt (5%): Nhìn bát thường, nhìn mờ, viêm kết mạc, lảng đọng ở giác mạc, phù giác mạc, tổn thương giác mạc, đục giác mạc, chảy nước mắt, phù mi mắt đỏ, kích ứng đồng tử, ngứa, rối loạn chảy nước mắt, dị ứng ở mắt.

Hô hấp: Viêm mũi ($\leq 3\%$).

Khác: Nhiễm virus ($\leq 3\%$).

Ít gặp, ADR < 1/100

Loét trợt giác mạc, thâm nhiễm giác mạc, thùy giác mạc; viêm giác mạc nông có chấm.

Mieng dính tại chỗ:

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Thần kinh trung ương: Lão đảo, giảm cảm giác.

Da: Viêm da (2%), phản ứng dị ứng ở da.

Tiêu hóa: Buồn nôn (3%), loạn vị giác (2%), đau bụng, táo bón, viêm dạ dày, nôn, khô miệng.

Tại chỗ: Khô, kích ứng, hồng ban, teo da, mất màu da, tăng ra mồ hôi và nốt phồng phู, ngứa.

Thần kinh cơ - xương và xương: Tăng động.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi có triệu chứng dị ứng với diclofenac phải ngừng thuốc ngay. Điều trị các tác dụng phụ là điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Liều lượng và cách dùng

Cần phải tính toán liều một cách thận trọng, tùy theo nhu cầu và đáp ứng của từng cá nhân và cần phải dùng liều thấp nhất có tác dụng. Liều tối đa là 150 mg (ở Mỹ là 200 mg). Trong trị liệu dài ngày, kết quả phần lớn xuất hiện trong 6 tháng đầu và thường được duy trì sau đó.

Viêm cột sống dính khớp: Uống 100 - 125 mg/ngày, chia làm nhiều lần (25 mg, bốn lần trong ngày, thêm một lần 25 mg vào lúc đi ngủ nếu cần).

Thoái hóa (hu) khớp: Uống 100 - 150 mg/ngày, chia làm nhiều lần (50 mg, hai đến ba lần một ngày, hoặc 75 mg, ngày hai lần). Điều trị dài ngày: 100 mg/ngày; không nên dùng liều cao hơn. Nếu đau nhiều về đêm, chuyển uống vào buổi tối trước khi đi ngủ.

Viêm khớp dạng thấp:

Viên giải phóng kéo dài diclofenac natri, viên giải phóng nhanh diclofenac kali hay viên bao tan ở ruột: Liều thường dùng uống 75 - 150 mg/ngày chia làm 2 - 3 lần. Nếu đặt viên đạn: 75 - 150 mg chia làm nhiều liều. Tổng liều tối đa 150 mg/ngày.

Điều trị dài ngày viêm khớp dạng thấp: Liều khuyên nên dùng là 100 mg/ngày và nếu cần tăng, lên tối 150 mg/ngày, chia hai lần.

Viêm da khớp dạng thấp thiếu niên: Trẻ em từ 1 - 12 tuổi: 1 - 3 mg/kg/ngày, chia làm 2 - 3 lần.

Dau:

Đau cấp hay thống kinh nguyên phát: Viên giải phóng nhanh diclofenac kali 50 mg, ba lần một ngày. Một số người bệnh phải dùng liều khởi đầu 100 mg mới đỡ đau, tiếp theo 50 mg cách nhau 8 giờ nếu cần.

Ông tiêm 75 mg/3 ml: Điều trị ngắn ngày đợt cấp viêm khớp, đau lưng cấp, đau rễ thần kinh, cơn đau sỏi thận. Tiêm bắp mỗi ngày 1 lần. Có thể bổ sung thêm 1 viên 50 mg diclofenac. Tiêm mông sâu, nếu phải tiêm lặp lại, nên thay đổi vị trí tiêm. Nếu thấy tiêm đau nhiều, phải ngừng ngay. Thời gian điều trị 2 - 3 ngày (nếu cần, có thể cho điều trị tiếp bằng đường uống hoặc trực tràng).

Nhân khoa: Người lớn:

Phẫu thuật đặc thủy tinh thể: Nhỏ 1 giọt vào mắt bị bệnh, 4 lần một ngày, bắt đầu 24 giờ sau phẫu thuật và tiếp tục trong 2 tuần.

Phẫu thuật khúc xạ giác mạc: Nhỏ 1 - 2 giọt vào mắt phẫu thuật trong vòng 1 giờ trước khi phẫu thuật, trong vòng 15 phút sau khi phẫu thuật và tiếp tục 4 lần/ngày cho tới 3 ngày.

Bôi tại chỗ người lớn:

Dày sừng do ánh nắng: Bôi gel 3% vào vùng dày sừng ngày 2 lần; thời gian khuyến cáo điều trị 60 - 90 ngày.

Thoái hóa khớp: Liều tối đa gel 1% bôi toàn cơ thể không được vượt quá 32 g/ngày.

Chi dưới: Bôi 4 g gel 1% vào vùng đau 4 lần/ngày (tối đa 16 g/khớp/ngày).

Chi trên: Bôi 2 g gel 1% vào vùng đau 4 lần/ngày (tối đa 8 g/khớp/ngày).

Gel bôi tại chỗ không được bôi vào mắt, niêm mạc, vết thương hở, vùng bị nhiễm khuẩn. Tránh ánh nắng. Bôi thuốc rồi xoa nhẹ, để hờ (không che đậy). Không rửa vùng bôi trong 1 giờ sau khi bôi. Tránh mặc quần áo, găng tay chân ít nhất 10 phút sau khi bôi. Đối với gel 3%, thường dùng 0,5 g gel để bôi vùng rộng 5 cm × 5 cm.

Liều dùng cho trẻ em: 2 - 3 mg/kg/ngày chia làm 2 - 4 lần/ngày.

Viêm do bệnh thấp: 2 - 3 mg/kg/ngày chia làm 2 - 3 lần/ngày.

Thuốc đạn:

Từ 6 - 8 tuổi: 1 viên 25 mg, 2 lần/ngày (50 mg/ngày).

Từ 8 - 10 tuổi: 1 viên 25 mg, 2 - 3 lần/ngày (50 - 75 mg/ngày).

Từ 10 - 12 tuổi: 1 viên 25 mg, 3 lần/ngày tối 2 viên 25 mg, 2 lần/ngày (75 - 100 mg/ngày).

Từ 12 - 15 tuổi: 2 viên 25 mg hoặc 1 viên 50 mg, 2 - 3 lần/ngày (100 - 150 mg/ngày).

Người suy thận: Không khuyến cáo dùng cho người suy thận nặng.

Người suy gan: Có thể phải điều chỉnh liều.

Người cao tuổi: Không có khuyến cáo đặc biệt, dùng theo liều của người lớn, tuy có thể có nhiều tai biến phụ hơn.

Tương tác thuốc

Diclofenac có thể làm tăng hay ức chế tác dụng của các thuốc khác.

Không nên dùng diclofenac phối hợp với:

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

Kháng sinh nhóm quinolon: Diclofenac và các thuốc chống viêm không steroid khác có thể làm tăng tác dụng phụ lên hệ thần kinh trung ương của kháng sinh nhóm quinolon, dẫn đến co giật (nhưng cần nghiên cứu thêm).

Aspirin hoặc glucocorticoid: Làm giảm nồng độ diclofenac trong huyết tương và làm tăng nguy cơ cũng như làm tăng nghiêm trọng tổn thương dạ dày - ruột.

Diflunisal: Dùng diflunisal đồng thời với diclofenac có thể làm tăng nồng độ diclofenac trong huyết tương, làm giảm độ thanh lọc diclofenac và có thể gây chảy máu rất nặng ở đường tiêu hóa.

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

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

Ticlopidin: Dùng cùng diclofenac làm tăng nguy cơ chảy máu.

Dụng cụ tránh thai đặt trong tử cung: Có tài liệu nói dùng diclofenac làm mất tác dụng tránh thai.

Methotrexat: Diclofenac làm tăng độc tính của methotrexat.

Có thể dùng diclofenac cùng với các thuốc sau nhưng phải theo dõi sát người bệnh:

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

Thuốc lợi tiểu: Có thể làm tăng nguy cơ suy thận thứ phát do giảm lưu lượng máu đến thận vì diclofenac ức chế prostaglandin.

Thuốc chữa tăng huyết áp (thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn beta, thuốc lợi tiểu).

Dùng thuốc chống toan: Có thể làm giảm kích ứng ruột bởi diclofenac nhưng lại có thể làm giảm nồng độ diclofenac trong huyết thanh.

Cimetidin: Có thể làm nồng độ diclofenac 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 diclofenac.

Probenecid: Có thể làm nồng độ diclofenac tăng lên gấp đôi nếu được dùng đồng thời. Điều này có thể có tác dụng lâm sàng tốt ở người bị bệnh khớp nhưng lại có thể xảy ra ngộ độc diclofenac, đặc biệt ở những người bị suy giảm chức năng thận. Tác dụng thải acid uric - niệu không bị ảnh hưởng. Nếu cần thì giảm liều diclofenac.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc nơi khô và thoáng mát. Thuốc viên cần chống ẩm, bảo quản trong lọ kín ở nhiệt độ dưới 30 °C. Thuốc gel bôi da bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh đóng băng.

Tương kỵ

Để tiêm truyền tĩnh mạch, phải pha loãng thuốc tiêm diclofenac chứa 25 mg/ml thành dung dịch chứa 5 mg/ml bằng dung dịch tiêm natri clorid đẳng trương, và phải truyền với tốc độ chậm (25 mg trong 10 phút).

Quá liều và xử trí

Liều gây chết ở người chưa biết, có người đã dùng tới 4 g. Ngộ độc cấp diclofenac biểu hiện chủ yếu là các tác dụng phụ nặng lên hơn. Biện pháp chung là phải gây nôn ngay tức khắc hoặc rửa dạ dày, tiếp theo là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Sau khi đã gây nôn và rửa dạ dày, có thể dùng than hoạt để giảm hấp thu thuốc ở óng tiêu hóa và ở chu kỳ gan ruột. Thúc đẩy lợi tiểu, kiềm hóa nước tiểu, thẩm phân máu có thể không giúp ích để tăng đào thải diclofenac, vì thuốc gắn mạnh vào protein huyết tương. Nếu gây lợi tiểu thì phải theo dõi chặt chẽ cân bằng nước - điện giải vì có thể xảy ra rối loạn nặng về điện giải và ứ nước.

Thông tin qui chế

Diclofenac 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

Aleclo; Amponac; Antalgine; Aofen gel; Bostaflam; Brudic; Caflaamtil; Caflaamtil Retard 75; Capflam; Cl-Nac; Clofonex 50; Codufenac; Colmyblu; Cophaflam 75; Cotilam; Daewon Tapain; Declonac; Deflam; Defnac; Dicloberl 50; Diclocare; Diclo-Denk 50; Diclofen; Diclofokal; Dicloglobe; Diclokey; Dicloran; Diclotabs-50; Diclothepharm; Diclovat; Dicomax; Dicopad; Dikren; Dilefenac; Dilofo; Dilorop; Dinax Inj; Dineren; Dobutane; Dotanac Inj.; Dynapar EC; Elaria; Euviflam 25; Eytanac; Fenactada; Fenaflam; Fenagi; Flector; Flector Tissugel EP; Gel Dobutane; Gynmerus; I-Gesic; Kalidren; Kapodez; Lifenac; Lofnac 100; Mbrinflam F.C.; Medcaflam; Medicleye; Mekofenac; Metalam; Mevolren; Meyerflam; Naderan; NDC-Diclofenac 50; Neo-Pyrazon; Newfenac; Oritaren Injection "Oriental"; Panaflex; Rhomatic 75; Riafen; Saminlac; Shinpoong Clofen; Softlam; Sosdol; Sosdol Fort; Tinaflam; Topflam; Tsar Diclofenac; Umeran 75; Umeran-potas 50; Unifenac Inj.; Uptaflam; Vifaren; Vifenac; Volden Fort; Volderfen emulgel; Volfenax; Volgasrene; Volgesic; Volhasan 75; Volnarel K; Voltaren; Voltex Kool; Voltfast; Voltimax 50; Voren Enteric; Women-Easy No Panx.

DIDANOSIN

Tên chung quốc tế: Didanosine.

Mã ATC: J05AF02.

Loại thuốc: Thuốc kháng retrovirus nucleosid úc chế enzym phiên mã ngược.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nhai, kháng acid: 25, 50, 100, 150, 200 mg.

Viên pha hỗn dịch: 25, 50, 100, 150 mg.

Nang tác dụng kéo dài: 125, 200, 250, 400 mg.

Bột thuốc pha uống, kháng acid: 100, 167, 250 mg.

Bột thuốc pha uống cho trẻ em: lọ 2 g, lọ 4 g.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Didanosin là một nucleosid úc chế enzym phiên mã ngược, có tác dụng kháng retrovirus HIV (HIV-1 và HIV-2) và *in vitro* có vài tác dụng kháng virus viêm gan B nhưng ý nghĩa lâm sàng chưa rõ. Thuốc được sử dụng để điều trị nhiễm HIV và được dùng kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác.

Trong tế bào, didanosin được chuyển hóa qua nhiều bước thành 2,3-dideoxyadenosin-5-triphosphat (ddA-TP) là một chất chuyển hóa có hoạt tính. Do ddA-TP có cấu trúc tương tự 2'-deoxyadenosin-5'phosphat là cơ chất thông thường của enzym phiên mã ngược

của virus nên chất này cạnh tranh để sáp nhập vào DNA của virus. ddA-TP gắn vào mạch DNA của virus và làm ngừng sớm sự tổng hợp DNA từ RNA của retrovirus.

Kháng thuốc: HIV giảm nhẹ cảm với didanosin đã tạo ra được *in vitro* và đã phân lập được từ người đã điều trị bằng didanosin. Sau 1 năm điều trị bằng didanosin có thể sẽ xuất hiện các chủng đột biến ở các codon của enzym phiên mã ngược như L74V, V75T, K65R, Q159M, A62V... Chủng đột biến L74V (valin thay thế leucin) làm giảm nhẹ cảm với thuốc tới 60%.

Kháng chéo: Cần phải nghiên cứu thêm để đánh giá đầy đủ mức độ kháng chéo giữa các thuốc dideoxy nucleosid úc chế enzym phiên mã ngược. Tuy HIV kháng zidovudin thường vẫn nhẹ cảm với didanosin *in vitro*, nhưng có một số chủng cũng có thể kháng chéo với didanosin và/hoặc với zalcitabin. Kháng chéo với các thuốc úc chế protease HIV và các thuốc không nucleosid úc chế enzym phiên mã ngược rất ít có khả năng xảy ra vì cơ chế tác dụng khác nhau.

Dược động học

Hấp thu: Mức độ hấp thu của didanosin uống phụ thuộc vào dạng thuốc, thức ăn có trong dạ dày và nhất là pH dịch vị, vì didanosin bị pH dạ dày nhanh chóng giáng hóa và làm thuốc mất tác dụng vì vậy thuốc được bào chế với chất kháng acid. Trong môi trường acid của dạ dày, didanosin bị chuyển hóa thành 2'-3'dideoxynosin và hypoxanthin là tiền chất của acid uric nên làm tăng acid uric huyết. Thuốc chứa trong viên nén giải phóng chậm được giải phóng ở ruột non.

Nếu uống didanosin vào bữa ăn, sinh khả dụng giảm đáng kể (khoảng 50%). Sau khi uống nang tác dụng kéo dài, nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương thấp hơn khoảng 40% nồng độ đỉnh trong huyết tương của viên nhai hay phân tán có chất đệm. Ngoài ra, thời gian đạt được nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khi uống nang giải phóng chậm là 2 giờ, so với viên nén khoảng 0,67 giờ. Sau khi tiêm truyền tĩnh mạch trong 1 giờ 1 liều didanosin duy nhất 0,4 mg/kg hoặc 5,1 mg/kg ở người nhiễm HIV, nồng độ đỉnh tương ứng trong huyết tương trung bình là 0,31 hoặc 5,1 microgam/ml. Nồng độ thuốc trong huyết tương nói chung tỷ lệ thuận với liều trong phạm vi 50 - 400 mg.

Thuốc không tích luỹ trong huyết tương hoặc nước tiểu sau khi uống hoặc truyền tĩnh mạch nhiều lần ở người lớn.

Ở trẻ em và thiếu niên, sau khi uống, didanosin hấp thu nhanh nhưng có thay đổi rất lớn về sinh khả dụng giữa các cá thể, so với người lớn. Sinh khả dụng didanosin khi uống ở trẻ em từ 7 tháng đến 19 tuổi, trung bình 19 - 42% (dao động 2 - 89%). Nồng độ thuốc trong huyết tương nói chung tỷ lệ thuận với liều uống trong phạm vi 80 - 180 mg/m².

Phân bố: Thể tích phân bố sau khi tiêm tĩnh mạch trung bình là 43,7 lít/m² ở người lớn và 28 lít/m² ở trẻ em bị bệnh.

Sau khi tiêm tĩnh mạch, didanosin vào dịch não tủy, sau 1 giờ nồng độ thuốc trong dịch não tủy bằng khoảng 21% nồng độ trong huyết tương. Ở trẻ em, nồng độ didanosin trung bình trong dịch não - tủy khoảng 46% nồng độ trong huyết tương sau khi truyền tĩnh mạch 60 - 90 mg/m² hoặc sau khi uống liều 120 - 180 mg/m².

Didanosin qua nhau thai và vào nước ối. Chưa biết thuốc có vào sữa mẹ hay không. Thuốc gắn vào protein rất ít (5%).

Chuyển hoá: Chưa được đánh giá đầy đủ ở người. Do didanosin là một chất tương tự inosin, một purin nucleosid tự nhiên, nên người ta cho rằng didanosin được đào thải giống như purin nội sinh. Trong tế bào vật chủ, didanosin được chuyển nhanh chóng thành ddA-TP là một chất chuyển hóa có hoạt tính kháng virus. Cho tới nay, nửa đời ddA-TP trong tế bào *in vivo* chưa được xác định; *in vitro*, nửa đời ddA-TP trong tế bào khoảng từ 8 - 24 giờ.

Ở người lớn nhiễm HIV, nửa đời huyết tương didanosin trung bình 0,97 - 1,6 giờ (0,3 - 4,64 giờ). Ở trẻ em và thiếu niên (từ 8 tháng tuổi đến 19 tuổi) nhiễm HIV, nửa đời huyết tương trung bình 0,8 giờ (0,51 - 1,2 giờ). Ở trẻ sơ sinh và trẻ 2 tuần tuổi đến 4 tháng tuổi là 1,2 giờ.

Nửa đời huyết tương ở người bị suy thận thẩm phân khoảng 4,5 giờ.

Đào thải:

Ở người lớn, độ thanh thải ở thận bằng 50% độ thanh thải toàn thân (800 ml/phút), chứng tỏ ống thận bài tiết tích cực didanosin, kết hợp với lọc ở cầu thận. Sau khi uống, 20% liều được tìm thấy trong nước tiểu.

Ở trẻ em, độ thanh thải ở thận bằng khoảng 59% độ thanh thải toàn thân (315 ml/phút/m^2) chứng tỏ cả 2 đường thận và ngoài thận đã tham gia vào đào thải. Sau khi uống, khoảng 17% liều được tìm thấy trong nước tiểu.

Thẩm phân: 4 giờ thẩm phân máu làm giảm nồng độ didanosin trong huyết thanh khoảng 20%. Lượng thuốc lấy ra qua thẩm phân máu phụ thuộc vào nhiều yếu tố (loại ống, lưu lượng dịch thẩm phân...). Thẩm phân màng bụng ít tác dụng.

Không thấy có thay đổi lâm sàng có ý nghĩa về dược động học của didanosin ở phụ nữ mang thai.

Chỉ định

Didanosin phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác được chỉ định để điều trị nhiễm HIV-1 cho người lớn, thiếu niên và trẻ em. Didanosin phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác để dự phòng cho người sau phơi nhiễm do nghề nghiệp hoặc không do nghề nghiệp. Nếu có nguy cơ cao, có thể phối hợp thêm 1 thuốc thứ 3 kháng retrovirus (thường là indinavir, nelfinavir, efavirenz hoặc abacavir).

Chống chỉ định

Đi ứng với didanosin hoặc với thành phần của chế phẩm.

Người đang dùng allopurinol hoặc ribavirin.

Thận trọng

Người nghiện rượu. Phải tránh uống rượu khi dùng thuốc.

Người phải theo chế độ hạn chế muối (suy tim, xơ gan, bệnh gan nặng, phù ngoại vi hoặc phù phổi, huyết áp cao, suy thận, ngộ độc thiai) vì trong chế phẩm có muối natri.

Người bị bệnh gút (vì didanosin làm tăng acid uric trong máu).

Người có tiền sử viêm tụy. Người có triglycerid cao uống didanosin có nguy cơ bị viêm tụy; nếu triglycerid tăng quá cao thì phải ngừng uống didanosin.

Tránh dùng đồng thời với các thuốc có khả năng gây viêm tụy (ví dụ, pentamidin tiêm tĩnh mạch) hoặc gây viêm dây thần kinh ngoại biên (ví dụ, metronidazol).

Thận trọng khi dùng cho người bệnh bị suy thận hoặc suy gan.

Thận trọng khi dùng thuốc cho người bệnh có gan to hoặc có nguy cơ bị mắc bệnh gan.

Didanosin không có tác dụng chống lây nhiễm virus HIV từ người này sang người khác. Bởi vậy người bệnh được điều trị bằng didanosin 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

Didanosin đi qua nhau thai. Không dùng cho phụ nữ mang thai, trừ khi không thể sử dụng được các thuốc khác và chắc chắn lợi ích vượt hẳn nguy cơ có thể xảy ra.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết thuốc có vào sữa mẹ hay không. Nếu đang cho con bú, phải ngừng cho bú khi dùng thuốc. Dù sao, phụ nữ có HIV cũng không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng độc chính của didanosin là có thể gây viêm tụy nặng, nhiễm toan acid lactic, gan to nhiễm mỡ, viêm thần kinh ngoại biên, thay đổi ở võng mạc, viêm dây thần kinh thị giác. Thuốc thường được dung nạp tốt ở người lớn khi dùng liều uống 10 mg/kg/ngày hoặc thấp hơn trong 6 - 38 tháng hoặc lâu hơn.

Rất thường gặp, ADR > 10/100

Thần kinh: Lo âu, nhức đầu, dễ bị kích thích, mất ngủ, bồn chồn, viêm dây thần kinh ngoại biên (kiến bò, nóng rát, tê, đau ở bàn chân hoặc bàn tay).

Tiêu hóa: Khô miệng, ỉa chảy, đau bụng.

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Tiêu hóa: Đau bụng, nôn, buồn nôn, ỉa chảy kéo dài, viêm tụy (người già có nguy cơ cao hơn người trẻ).

Da: Nổi mẩn, ngứa.

Gan: Tăng AST, ALT, tăng phosphatase kiềm.

Chuyển hóa: Acid uric tăng, tăng amylase, tăng lipase, tăng triglycerid trong máu, giảm kali, calci, magnesi huyết.

Ít gặp, ADR < 1/100

Tim mạch: Bệnh cơ tim (thở nhanh, phù bàn chân, căng chân), nhồi máu cơ tim.

Toàn thân: Phản ứng quá mẫn, nhiễm acid lactic (có thể nguy hiểm đến tính mạng), hội chứng phục hồi miễn dịch, rối loạn phân bố mỡ.

Mắt: Mắt sắc tố ở vùng rìa võng mạc, khô mắt, viêm dây thần kinh thị.

Tụy: Viêm tụy.

Máu: Thiếu máu, giảm bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Da: Hội chứng Stevens-Johnson.

Gan: Viêm gan có vàng da, hội chứng nhiễm mỡ ở gan, suy gan, tăng áp suất tĩnh mạch cửa (không do xơ gan).

Cơ - xương: Đau cơ, đau khớp, tan cơ vân.

Thần kinh: Động kinh, co giật.

Khác: Sốt, suy thận cấp, rung tóc, to tuyền nước bọt mang tai, viêm tuyền nước bọt, tăng hoặc giảm glucose huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Theo dõi chặt chẽ sự xuất hiện các triệu chứng rối loạn thần kinh ngoại biên.

Làm các xét nghiệm định kỳ để theo dõi: Amylase, lipase, triglycerid, kali, acid uric huyết thanh. Nên thường xuyên kiểm tra chức năng gan. Ngừng dùng thuốc nếu chức năng gan xấu đi.

Phải theo dõi chặt chẽ người bệnh có tiền sử viêm tụy, người bệnh có triglycerid cao để phát hiện triệu chứng viêm tụy. Phải ngừng dùng didanosin khi thấy amylase hoặc lipase huyết tăng hoặc có dấu hiệu bị viêm tụy.

Phải giảm liều ở người bệnh bị suy thận, suy gan nếu cần.

Phải ngừng didanosin nếu thấy xuất hiện triệu chứng của viêm dây thần kinh ngoại biên; khi viêm dây thần kinh ngoại biên đã hết, phải giảm liều nếu dùng lại.

Ngừng dùng thuốc nếu nồng độ aminotransferase tăng nhanh, gan to dần, gan ứ mỡ, bị nhiễm acid lactic không rõ nguyên nhân, nồng độ acid uric tăng.

Cần khám võng mạc, nhất là ở trẻ em và nếu có tổn thương võng mạc thì phải ngừng thuốc.

Ngừng didanosin nếu ADR nặng hoặc kéo dài.

Nếu nôn nhiều: Dùng thuốc chống nôn.

Dùng thuốc an thần, thuốc ngủ nếu bị kích thích, lo âu.

Dùng thuốc giảm đau.

Phải theo dõi bệnh nhân tại bệnh viện nếu bệnh nhân có ý định tự sát.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Viên nén để pha thành hỗn dịch để uống, hoặc để nhai, phải uống ít nhất 30 phút trước bữa ăn. Viên nang giải phóng chậm chứa các hạt kháng dịch vi phải uống ít nhất 2 giờ sau bữa ăn. Uống thuốc lúc no có thể làm giảm độ hấp thu tối 50%.

Với thuốc nang phải nuốt cả viên, không được nhai.

Nếu dùng dạng viên nén, có chất đệm, để nhai hoặc phân tán cần phải nhai kỹ hoặc hòa tan trong nước trước khi nuốt. Để hòa tan, phải cho 2 viên vào ít nhất 30 ml nước. Phải quấy cho tới khi có dạng phân tán đều và phải uống ngay. Mỗi liều phải dùng tối thiểu 2 viên để cung cấp đủ 1 lượng kháng acid. Có thể bảo quản dung dịch thuốc này ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ.

Thuốc bột có chất đệm để pha dung dịch: Đồ gói thuốc 1 liều chứa 100, 167 hoặc 250 mg vào một cốc chứa khoảng 120 ml. Quấy đều cho tới khi tan đều (khoảng 2 - 3 phút) (không pha trộn bột có chất đệm với nước hoa quả hoặc nước có chứa acid), khuấy cho tan hết rồi uống ngay.

Thuốc bột không có chất đệm để pha uống cho trẻ em được pha như sau: Đầu tiên bột được pha với nước để có nồng độ ban đầu 20 mg/ml. Sau đó trộn ngay dung dịch này với một thuốc kháng acid để có nồng độ cuối cùng 10 mg/ml hoặc 5 mg/ml. Cách làm cụ thể như sau:

Để có nồng độ ban đầu 20 mg/ml: Thêm 100 ml hoặc 200 ml nước vào lọ đựng bột didanosin 2 g hoặc 4 g tương ứng.

Để có nồng độ cuối cùng 10 mg/ml: Trộn ngay 1 thê tích dung dịch 20 mg/ml với cùng 1 thê tích hỗn dịch uống nhôm và magnesi hydroxyd (khả năng trung hòa acid khoảng 25 mEq/5 ml). Lọ pha phải bằng thủy tinh và nút kín. Có thể bảo quản dung dịch pha didanosin chứa chất đệm kháng acid trong tủ lạnh ở nhiệt độ 2 - 8 °C trong 30 ngày. Trước khi dùng, phải lắc kỹ. Sau khi dùng, phải để lại trong tủ lạnh ở 2 - 8 °C. Phải lắc kỹ trước mỗi lần uống.

Liều lượng:

Liều ở người lớn được xác định dựa trên cân nặng, còn ở trẻ em dựa trên diện tích da hoặc cân nặng.

Điều trị nhiễm HIV: Có thể kết hợp didanosin (ddI) với các thuốc kháng retrovirus khác như trong các phác đồ abacavir (ABC) + ddI + nelfinavir (NFV); hoặc: stavudin (d4T) + ddI + NFV. Tuy nhiên, kết hợp d4T và ddI phải rất thận trọng vì làm tăng độc tính của thuốc (gây viêm tụy, viêm thần kinh ngoại biên, nhiễm toan acid lactic).

Người lớn:

Viên có chất đệm, để nhai hoặc phân tán:

≥ 60 kg: 200 mg/lần, ngày uống 2 lần, cách nhau 12 giờ; hoặc 400 mg ngày uống 1 lần.

< 60 kg: 125 mg/lần, ngày uống 2 lần, cách nhau 12 giờ, hoặc 250 mg/lần, ngày uống 1 lần.

Gói bột có chất đệm:

≥ 60 kg: 250 mg/lần, ngày uống 2 lần, cách nhau 12 giờ.

< 60 kg: 167 mg/lần, ngày uống 2 lần, cách nhau 12 giờ.

Nang giải phóng chậm: Chỉ uống 1 lần.

≥ 60 kg: 400 mg/lần ngày uống 1 lần.

< 60 kg: 250 mg/lần ngày uống 1 lần.

Liều trẻ em: Có thể cho trẻ từ 2 tuần tuổi, dựa vào tuổi và diện tích da.

Dùng bột không có chất đệm để pha chế:

Không xác định được liều cho trẻ sơ sinh dưới 2 tuần tuổi vì được động học của didanosin biến đổi quá nhiều.

Trẻ từ 2 tuần - 8 tháng tuổi: 100 mg/m², ngày 2 lần.

Trẻ > 8 tháng tuổi: 120 mg/m², ngày 2 lần.

Dựa trên tính chất được động học, một số chuyên gia khuyên liều

cho trẻ sơ sinh và trẻ dưới 90 ngày tuổi là 50 mg/m², cách 12 giờ 1 lần.

Dùng viên nang dựa vào cân nặng (cho trẻ có khả năng nuốt được viên nang):

20 - < 25 kg: 200 mg ngày 1 lần.

25 - < 60 kg: 250 mg ngày 1 lần.

≥ 60 kg: 400 mg ngày 1 lần.

Liều cho bệnh nhân (người lớn) bị suy thận:

Cl _{cr} (ml/phút)	Người bệnh cân nặng ≥ 60 kg		Người bệnh cân nặng < 60 kg	
	Thuốc bột	Nang tác dụng kéo dài	Thuốc bột	Nang tác dụng kéo dài
≥ 60	400 mg ngày 1 lần hoặc 200 mg ngày 2 lần	400 mg ngày 1 lần	250 mg ngày 1 lần hoặc 125 mg ngày 2 lần	250 mg ngày 1 lần
30 - 59	200 mg ngày 1 lần hoặc 100 mg ngày 2 lần	200 mg ngày 1 lần	150 mg ngày 1 lần hoặc 75 mg ngày 2 lần	125 mg ngày 1 lần
10 - 29	150 mg ngày 1 lần	125 mg ngày 1 lần	100 mg ngày 1 lần	125 mg ngày 1 lần
< 10	100 mg ngày 1 lần	125 mg ngày 1 lần	75 mg ngày 1 lần	Dùng didanosin chế phẩm khác
Thâm phân máu hoặc thâm phân phúc mạc liên tục ngoại trú	100 mg ngày 1 lần. Không cần thiết bổ sung thêm liều sau thâm phân	125 mg ngày 1 lần	75 mg ngày 1 lần. Không cần thiết bổ sung thêm liều sau thâm phân	Dùng didanosin chế phẩm khác

Phòng ngừa sau phơi nhiễm:

Phơi nhiễm do nghề nghiệp: Uống didanosin 200 mg, ngày 2 lần hoặc 400 mg, ngày 1 lần (người nặng < 60 kg: 125 mg ngày 2 lần hoặc 250 mg ngày 1 lần) dùng kết hợp với thuốc khác (lamivudin hoặc emtricitabin; nếu cần thì thêm 1 thuốc úc chế protease hoặc thuốc không phải nucleosid úc chế enzym phiên mã ngược). Phác đồ 2 thuốc: didanosin 200 mg + stavudin 40 mg; ngày 2 lần, cách nhau 12 giờ (người ≥ 60 kg); didanosin 125 mg + stavudin 30 mg; ngày 2 lần, cách nhau 12 giờ (người < 60 kg). Phác đồ 3 thuốc: didanosin + stavudin với liều dùng và cách dùng như trên. Thuốc thứ ba là indinavir (800 mg, ngày 3 lần), hoặc nelfinavir (750 mg, ngày 3 lần hoặc 1250 mg, ngày 2 lần), hoặc efavirenz (600 mg, ngày 1 lần), hoặc abacavir (300 mg, ngày 2 lần). Phải dùng thuốc trong vòng vài giờ sau khi bị phơi nhiễm và dùng trong 4 tuần.

Phơi nhiễm không do nghề nghiệp: Uống didanosin 200 mg, ngày 2 lần hoặc 400 mg ngày, 1 lần (người nặng < 60 kg: 125 mg ngày 2 lần hoặc 250 mg ngày 1 lần) dùng kết hợp với ít nhất là 2 thuốc kháng retrovirus khác. Phải dùng thuốc trong vòng 72 giờ sau khi bị phơi nhiễm và dùng trong 4 tuần.

Bệnh nhân suy thận nặng và phải chạy thận nhân tạo: Phải uống thuốc 1 lần mỗi ngày và nên uống sau khi chạy thận nhân tạo.

Tương tác thuốc

Thuốc kháng acid dùng đồng thời làm tăng sinh khả dụng của didanosin uống.

Methadon làm giảm nồng độ didanosin trong huyết tương.

Ganciclovir hoặc valganciclovir dùng đồng thời có thể làm nồng độ didanosin tăng lên gấp đôi. Cần theo dõi nhiễm độc didanosin.

Tương tác với các thuốc kháng retrovirus:

Các thuốc chống sự xâm nhập hoặc thoát ra của virus HIV: Chưa thấy đối kháng giữa didanosin và maravioc.

Các thuốc ức chế integrase của HIV: Có thể có cộng tác dụng hoặc tác dụng hiệp đồng giữa didanosin và raltegravir.

Các thuốc ức chế protease của HIV: Có thể có cộng tác dụng hoặc tác dụng hiệp đồng giữa didanosin và indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir.

Atazanavir: Uống đồng thời viên didanosin có chất đệm kháng acid và atazanavir làm giảm nồng độ và AUC của cả 2 thuốc. Uống viên didanosin giải phóng chậm đồng thời với atazanavir lúc no làm giảm nồng độ và AUC của didanosin nhưng không ảnh hưởng lên nồng độ atazanavir. Phải uống atazanavir lúc no 2 giờ trước hoặc 1 giờ sau khi uống didanosin có chất đệm (thuốc nước cho trẻ nhỏ trộn chất kháng acid) hoặc viên didanosin giải phóng chậm (uống lúc đói).

Darunavir dạng kết hợp và được thúc đẩy bởi ritonavir: Uống didanosin lúc đói, 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi uống darunavir (uống lúc ăn).

Indinavir: Uống didanosin có chất đệm đồng thời với indinavir làm AUC của indinavir giảm 84%. Phải dùng indinavir ít nhất 1 giờ trước hoặc sau khi uống didanosin có chất đệm (uống lúc no).

Lopinavir: Uống didanosin (lúc đói) 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi uống dung dịch lopinavir/ritonavir (cùng thức ăn). Có thể dùng didanosin đồng thời với thuốc viên lopinavir/ritonavir (uống lúc đói).

Nelfinavir: Uống didanosin (lúc đói) 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi uống nelfinavir (cùng thức ăn).

Ritonavir: Uống didanosin (200 mg, 12 giờ 1 lần) đồng thời với ritonavir (600 mg, 12 giờ 1 lần) trong 4 ngày làm giảm nồng độ đỉnh và AUC của didanosin 13 - 16% nhưng không ảnh hưởng có ý nghĩa lên được động học của ritonavir.

Tipranavir: Dùng đồng thời với didanosin làm giảm nồng độ didanosin. Phải uống didanosin ít nhất là 2 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi uống tipranavir dạng kết hợp và thúc đẩy bởi ritonavir.

Các thuốc ức chế enzym phiên mã ngược không phải nucleosid: Didanosin cộng tác dụng hoặc tác dụng hiệp đồng với 1 số thuốc ức chế enzym phiên mã ngược không phải nucleosid (delavirdin, efavirenz, nevirapin).

Tenofovir: Được động học của tenofovir không bị ảnh hưởng nhưng nồng độ đỉnh của didanosin tăng (28%) và AUC tăng (44%) và làm tăng nguy cơ bị viêm tụy. Tránh dùng kết hợp tenofovir và didanosin vì trị liệu sớm thất bại, làm sớm xuất hiện các đột biến kháng thuốc, giảm CD4 và tăng nguy cơ bị tác dụng phụ (viêm tụy, bệnh thần kinh), nhất là dùng trong trị liệu ban đầu cho bệnh nhân chưa dùng thuốc kháng retrovirus; tránh dùng phác đồ kết hợp tenofovir, didanosin và lamivudin (hoặc emtricitabin) cho trẻ nhỏ. Nếu buộc phải dùng cho người lớn thì phải giảm liều didanosin. Phải theo dõi sát sao bệnh nhân về các dấu hiệu bị độc do didanosin (viêm tụy, tăng lactat máu, nhiễm acid lactic, bệnh thần kinh ngoại biên) và đáp ứng lâm sàng. Nếu có dấu hiệu bị ngộ độc thì phải ngừng dùng didanosin.

Stavudin: Khi dùng đồng thời với didanosin làm tăng nguy cơ viêm tụy. Không dùng đồng thời 2 thuốc này và hydroxyurê. Chỉ kết hợp 2 thuốc nếu không còn cách khác.

Zidovudin: Didanosin làm giảm nồng độ đỉnh huyết tương và AUC của zidovudin ở người lớn. Ở trẻ nhỏ, 2 thuốc không có ảnh hưởng lên được động học của nhau.

Didanosin dùng đồng thời với pentamidin, co-trimoxazol, hydroxyurê làm tăng nguy cơ viêm thận.

Alopurinol dùng đồng thời với didanosin làm AUC của didanosin tăng. Không dùng đồng thời.

Không dùng đồng thời didanosin và ribavirin vì làm tăng nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính của didanosin trong tế bào, làm tăng độc tính của didanosin (bệnh thần kinh ngoại biên, viêm tụy, suy gan, nhiễm acid lactic).

Didanosin có chất đệm làm giảm nồng độ tetracyclin. Ở trẻ nhỏ, nên uống dung dịch didanosin 1 - 2 giờ trước hoặc sau khi dùng tetracyclin.

Dùng đồng thời didanosin với rượu, asparaginase, azathioprin, estrogen, furosemid, methyldopa, nitrofurantoin, pentamidin, co-trimoxazol, sulfonamid, tetracyclin, lợi niệu thiazid, acid valproic... làm tăng nguy cơ bị viêm tụy.

Dùng đồng thời didanosin với cloramphenicol, cisplatin, dapson, ethambutol, ethionamid, hydralazin, isoniazid, lithi, metronidazol, nitrofurantoin, nitrogen oxyd, phenytoin, stavudin, vincristin, zalcitabin làm tăng nguy cơ bị mắc viêm dây thần kinh ngoại biên. Nếu dùng kết hợp didanosin với dapson, itraconazol, ketoconazol thì các thuốc này phải được uống trước hoặc sau didanosin ít nhất là 2 giờ.

Các thuốc cần môi trường acid dịch vị để được hấp thu tốt (các thuốc ức chế protease để điều trị HIV, các kháng sinh fluoroquinolon) phải được uống ít nhất là 2 giờ trước khi uống didanosin vì thuốc didanosin có chất đệm pH.

Không uống ché phẩm didanosin có chứa magnesi hoặc nhôm (để kháng acid) cùng với tetracyclin, các kháng sinh nhóm fluoroquinolon (ciprofloxacin, enoxacin, lomefloxacin, norfloxacin, ofloxacin) vì nồng độ trong máu của các thuốc này bị giảm. Các thuốc này cần được uống 2 giờ trước hoặc 6 giờ sau khi uống didanosin.

Thuốc chống nấm: Didanosin làm giảm nồng độ itraconazol, rifabutin làm tăng nồng độ didanosin nếu dùng đồng thời.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc dạng viên nén, viên nang trong lọ kín ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh ánh sáng trực tiếp và nơi ẩm ướt.

Thuốc dạng bột đựng trong gói phải được bảo quản ở nơi khô ráo, mát, nhiệt độ 15 - 30 °C, phải dùng ngay sau khi mở gói, không được pha với nước hoa quả chua.

Thuốc đã được pha với nước thành dạng uống: Để ở nhiệt độ thường 15 - 30 °C và phải được dùng trong vòng 1 giờ.

Thuốc nước dùng cho trẻ em phải được bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ 2 - 8 °C, phải lắc thật kỹ trước mỗi lần dùng và không được để quá 30 ngày.

Quá liều và xử trí

Không có thuốc điều trị đặc hiệu cho quá liều didanosin.

Tăng đào thải thuốc uống bằng cách gây nôn, uống than hoạt.

Điều trị triệu chứng, chăm sóc hỗ trợ: truyền dịch điều chỉnh nhiễm acid lactic, dùng thuốc kích thích tạo bạch cầu hạt (nếu có giảm bạch cầu và nhiễm khuẩn), thuốc co mạch (nếu bị suy nhiều cơ quan), có thể dùng riboflavin và L-carnitin trong trường hợp nhiễm acid lactic do thuốc ức chế enzym phiên mã ngược.

Lọc máu trong 3 - 4 giờ có thể lấy đi 20 - 35% liều lúc bắt đầu lọc máu. Thảm phân màng bụng không có tác dụng.

Thông tin quy chế

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

Tên thương mại

Didanosine Stada.

DIETHYLCARBAMAZIN

Tên chung quốc tế: Diethylcarbamazine.

Mã ATC: P02CB02.

Loại thuốc: Diệt giun sán.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thường dùng dạng diethylcarbamazin citrat; 100 mg dạng citrat tương đương 51 mg dạng base.

Sirô hay dung dịch uống: 10 mg/ml; 24 mg/ml.

Viên nén: 50 mg, 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Diethylcarbamazin là dẫn chất tổng hợp của piperazin, có tác dụng chống các loại giun chỉ trưởng thành và áu trùng *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Brugia timori*, *Loa loa*. Thuốc làm các áu trùng này biến mất nhanh khỏi máu người.

Thuốc diệt được áu trùng giun chỉ *Onchocerca volvulus* ở da nhung không diệt được áu trùng ở các hạch, cục có chứa giun chỉ trưởng thành (giun cái); thuốc không có tác dụng diệt áu trùng giun chỉ *Wuchereria bancrofti* trong dịch màng tinh hoàn (hydrocele) mặc dù thuốc có thâm nhập vào trong dịch. Cơ chế tác dụng của diethylcarbamazin đối với các áu trùng giun chỉ nhạy cảm còn chưa biết rõ. Thuốc rất ít tác dụng *in vitro*, nhung lại tác dụng rất nhanh *in vivo*. Có thể là do diethylcarbamazin làm rối loạn chuyển hoá acid arachidonic ở các tế bào nội mô của cả hai áu trùng và vật chủ, dẫn đến co mạch và kết tập tiểu cầu và bạch cầu hạt xung quanh ký sinh trùng có màng đã bị tổn hại. Thuốc không tỏ ra làm hoạt hóa đáp ứng miễn dịch thích ứng mà có thể tác động đến đáp ứng miễn dịch bẩm sinh.

Đã có bằng chứng là diethylcarbamazin diệt được giun chỉ *Loa loa* trưởng thành và cũng có thể cả *Wuchereria bancrofti* và *Brugia malayi* trưởng thành nhung tác dụng ít trên giun chỉ trưởng thành *Onchocerca volvulus*. Cơ chế tác dụng của thuốc đối với giun chỉ trưởng thành còn chưa được biết rõ. Một số nghiên cứu gọi ý là diethylcarbamazin đã làm phong hại đến quá trình hoạt động nội bào và đến vận chuyển một số đại phân tử đến màng sinh chất. Thuốc cũng ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch đặc hiệu và phản ứng viêm của vật chủ nhung vẫn chưa xác định được cơ chế. Diethylcarbamazin được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Nồng độ tối đa đạt được trong vòng 1 - 2 giờ sau khi uống một liều đơn độc và nửa đời trong huyết tương từ 2 - 10 giờ tùy thuộc vào pH nước tiểu. Thuốc chuyển hóa nhanh và mạnh, thải trừ qua cả đường niệu và ngoài đường niệu. Trên 50% liều uống xuất hiện trong nước tiểu acid, dưới dạng không biến đổi, nhung giá trị này sẽ thấp nếu nước tiểu kiềm. Kiềm hóa nước tiểu sẽ làm tăng nồng độ thuốc trong huyết tương và kéo dài nửa đời trong huyết tương, làm tăng cả tác dụng điều trị và tăng độc tính. Do vậy phải giảm liều ở người có rối loạn chức năng thận và có nước tiểu kiềm.

Chỉ định

Nhiễm giun chỉ bạch mạch toàn thân (do giun chỉ *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Brugia timori*). Nhiễm giun chỉ thể ẩn (bệnh tăng bạch cầu ura eosin nhiệt đới ở phổi).

Nhiễm giun chỉ *Loa loa*.

Bệnh áu trùng giun chỉ *Onchocerca* (chỉ dùng nếu không có sẵn ivermectin).

Bệnh áu trùng *Toxocara canis* di chuyển nội tạng (visceral larva migrans).

Dự phòng nhiễm giun chỉ *Loa loa* cho người định cư tạm thời ở vùng có bệnh lưu hành.

Chống chỉ định

Không tuyệt đối chống chỉ định. Phải cẩn thận với người tăng huyết áp và suy thận.

Mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc. Tổn thương nặng ở mắt do giun chỉ *Onchocerca volvulus*.

Thận trọng

Nên tránh dùng thuốc đại trà ở những vùng có dịch địa phương *Onchocerca* hoặc *Loa loa*, mặc dù có thể dùng cho những người du lịch nước ngoài muốn phòng lây nhiễm. Cho dùng trước corticoid và kháng histamin để giảm thiểu các phản ứng gián tiếp do áu trùng chết gây ra. Cần giám liều ở người có rối loạn chức năng thận hay có nước tiểu kiềm. Người bệnh nghi có bệnh sốt rét cần được chữa sốt rét trước khi cho uống diethylcarbamazin, vì thuốc có thể gây tái phát nhiễm trùng sốt rét không có triệu chứng.

Người bệnh bị viêm bạch mạch do giun chỉ *Wuchereria bancrofti* hay *Brugia malayi* nên được điều trị vào giai đoạn bệnh không hoạt động, giữa các đợt bột phát.

Thận trọng khi dùng cho người có tiền sử bị co giật.

Thời kỳ mang thai

Không được dùng thuốc này.

Thời kỳ cho con bú

Không cho con bú trong khi dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Phản ứng do thuốc:

Thường gặp: Nhức đầu, khó chịu, chán ăn, yếu mệt.

Ít gặp: Nôn, buồn nôn, chóng mặt, uể oải.

Phản ứng do protein lạ được phóng thích từ các ký sinh trùng chết ở người bệnh nhạy cảm:

Phản ứng trong nhiễm *Onchocerca*:

Mắt: Thị lực có thể bị tổn thương vĩnh viễn.

Da: Ngứa.

Phản ứng có thể nặng, đặc biệt nếu nhiễm trùng nặng và áu trùng giun chỉ ở gần mắt.

Phản ứng trong nhiễm *W. bancrofti*, *B. malayi* và *Loa loa*: Phản ứng do áu trùng giun chỉ *W. bancrofti* chết thường nhẹ, nặng hơn với *B. malayi* và rất nặng với *Loa loa*.

Thường gặp: Sốt, khó chịu, nhức đầu, triệu chứng tiêu hóa, ho, đau ngực, đau cơ khớp, ban sần, tăng bạch cầu.

Ít gặp: Tăng bạch cầu ura acid, protein niệu.

Hiếm gặp: Xuất huyết võng mạc, bệnh não.

Từ ngày điều trị thứ 3 đến thứ 12, có thể có phản ứng tại chỗ như viêm bạch mạch, sưng to từng vùng, hoặc áp xe bạch huyết, nốt phồng nhỏ, sần dẹt.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Uống sau bữa ăn. Trong tất cả các trường hợp, nên bắt đầu điều trị bằng liều thấp và cho corticoid, histamin trong 2 - 3 ngày để tránh nguy cơ phản ứng miễn dịch, nhất là đối với nhiễm giun chỉ *Loa loa*. Tỷ lệ viêm não màng não do điều trị nhiễm giun chỉ *Loa loa* là 1,25% với tỷ lệ tử vong khoảng 50% trong số đó. Phải ngừng ngay điều trị bằng diethylcarbamazin khi thấy xuất hiện dấu hiệu đầu tiên tổn thương não. Trong cộng đồng có bệnh giun chỉ lưu hành, không được điều trị đại trà bằng diethylcarbamazin cho những vùng có cả giun chỉ *Onchocerca volvulus* hoặc *Loa loa*, vì ngay cả với muối ăn chứa 0,1 - 0,4% diethylcarbamazin, thuốc này cũng có thể gây ra những phản ứng đặc biệt nghiêm trọng.

Liều lượng: Liều lượng diethylcarbamazin để dự phòng hoặc điều

trị bệnh giun chỉ dựa theo kinh nghiệm và thay đổi tùy theo địa phương. Tổ chức y tế thế giới khuyến cáo như sau:

(Các liều dùng sau đây được tính theo diethylcarbamazin base).

Điều trị nhiễm *Loa loa*: Người lớn: Uống: Ngày đầu tiên 1 mg/kg uống 1 lần. Trong 2 ngày kế tiếp, liều gấp đôi (2 mg/kg/ngày vào ngày thứ 2 và 3) sau đó điều chỉnh liều cho tới 2 - 3 mg/kg ngày uống 3 lần trong 18 ngày sau.

Phòng bệnh cho người lớn: 300 mg mỗi tuần một lần cho đến khi không còn tiếp xúc với môi trường có thể nhiễm giun.

Điều trị nhiễm *Wuchereria bancrofti*:

Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi, uống 6 mg/kg/ngày chia làm 3 lần uống sau bữa ăn. Uống trong 12 ngày. Trẻ em dưới 10 tuổi, uống nửa liều người lớn.

Điều trị đại trà (cộng đồng): Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi: 6 mg/kg chia làm 3 lần uống trong 24 giờ, mỗi năm uống 1 lần; Trẻ em dưới 10 tuổi, uống nửa liều người lớn.

Có thể kết hợp uống cùng với albendazol 400 mg/năm trong ít nhất 5 năm. Thủ nghiệm ở Ấn Độ và Trung Quốc đã chứng tỏ dùng đều đặn trong 6 - 12 tháng muỗi ăn chúa diethylcarbamazin 0,1% có thể loại bỏ được *W. bancrofti*, nồng độ 0,3% trong 3 - 4 tháng có thể cần thiết cho vùng có bệnh giun chỉ *B. malayi* lưu hành.

Điều trị nhiễm *Brugia malayi* và *Brugia timori*: Điều trị cá nhân: Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi: Uống 3 - 6 mg/kg/ngày, chia làm 3 lần uống sau bữa ăn, uống trong 6 - 12 ngày; Trẻ em dưới 10 tuổi, uống nửa liều người lớn.

Điều trị cộng đồng: Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi, uống 3 - 6 mg/kg chia làm 3 lần trong 24 giờ. Uống 6 lần, cách nhau 1 tuần hoặc 1 tháng; Trẻ em dưới 10 tuổi, uống nửa liều người lớn.

Điều trị nhiễm giun chỉ thể ẩn (Bệnh tăng bạch cầu ura eosin nhiệt đới ở phổi). Người lớn, uống 8 mg/kg/ngày, uống trong 14 ngày. Uống lặp lại nếu cần khi các triệu chứng quay trở lại. Cũng có nơi cho uống 1 liều test nhỏ 50 mg, nếu sau khi uống không có triệu chứng gì xuất hiện, cho uống liều "chuẩn" 6 mg/kg chia làm 3 lần mỗi ngày, uống trong 14 - 21 ngày.

Điều trị nhiễm *Onchocerca volvulus*:

Vì tỉ lệ người nhiễm loại giun này thấp và do phản ứng phụ nguy hiểm của diethylcarbamazin, nên thường chọn ivermectin để thay thế. Cả 2 thuốc này có tác dụng đối với áu trùng giun, nhưng với giun trưởng thành thì kém, nên thường phối hợp dùng diethylcarbamazin với suramin (độc tính cao) để diệt giun trưởng thành. Tuy nhiên, vì mức độ trầm trọng của tác dụng phụ gây ra bởi áu trùng chết nên phải do bác sĩ chuyên khoa chỉ định dùng thuốc và nên điều trị ở bệnh viện.

Điều trị nhiễm giun chỉ *Toxocara canis* (Bệnh áu trùng di chuyển nội tạng): Để giảm bớt phản ứng miễn dịch do áu trùng chết, liều lượng thường bắt đầu liều thấp 1 mg/kg ngày 2 lần và tăng dần tới 3 mg/kg ngày 2 lần. Uống trong 3 tuần (người lớn và trẻ em).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín.

Quá liều và xử trí

Trừ khi vượt quá liều hàng ngày 8 - 10 mg/kg/ngày, phản ứng độc do diethylcarbamazin hiềm nghiêm trọng và thường hết sau vài ngày mặc dù vẫn tiếp tục điều trị. Các phản ứng gồm có chán ăn, buồn nôn, đau đầu và nôn. Các triệu chứng nặng chủ yếu là do đáp ứng trực tiếp hay gián tiếp của người bệnh đối với lượng ký sinh trùng chết, chủ yếu các áu trùng. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Thông tin qui chế

Diethylcarbamazin dihydrogen citrat 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.

DIFLUNISAL

Tên chung quốc tế: Diflunisal.

Mã ATC: N02BA11.

Loại thuốc: Thuốc chống viêm không steroid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên bao phim hoặc viên nén: 250 mg và 500 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Diflunisal, dẫn chất difluorophenyl của acid salicylic, là thuốc chống viêm không steroid (NSAID). Mặc dù diflunisal có cấu trúc và liên quan về mặt dược lý với salicylat nhưng thuốc không được thủy phân thành salicylat *in vivo*, do đó diflunisal không được xem là salicylat thật sự. Giống như các NSAID khác, thuốc có tác dụng chống viêm, giảm đau và hạ sốt. Thuốc có chung cơ chế tác dụng của các NSAID là ức chế tổng hợp prostaglandin, do ức chế cyclooxygenase-1 và -2 (COX-1 và COX-2) là các isoenzyme xúc tác tạo thành prostaglandin trong qua trình tạo thành acid arachidonic.

Tương tự như các NSAID khác, diflunisal làm tăng thời gian chảy máu do ức chế tổng hợp prostaglandin ở tiểu cầu, dẫn đến ức chế kết tập tiểu cầu (tác dụng trên tiểu cầu liên quan đến liều dùng và có thể hồi phục; với liều thông thường, tác dụng này trung bình hoặc hơi yếu).

Vì diflunisal ức chế tổng hợp prostaglandin ở thận, nên gây giảm lưu lượng máu đến thận. Ở người bệnh suy thận mạn tính, suy tim, hoặc suy gan và người bệnh có sự thay đổi thể tích huyết tương, giảm tạo thành prostaglandin ở thận có thể gây suy thận cấp, giữ nước và suy tim cấp.

Ức chế tổng hợp prostaglandin ở đường tiêu hóa làm giảm tạo chất nhầy ở dạ dày (do ức chế tổng hợp prostaglandin được sản xuất do COX-1), điều này dẫn đến nguy cơ loét dạ dày, đặc biệt với người cao tuổi.

Khi dùng trong điều trị viêm khớp dạng thấp hoặc thoái hóa khớp, các NSAID thường được sử dụng để giảm đau và chống viêm. Các NSAID ức chế tổng hợp và giải phóng các chất trung gian gây đau và viêm (prostaglandin, bradykinin, histamin), do đó diflunisal làm nhẹ bớt các triệu chứng của bệnh như đau, cứng khớp, do đó cải thiện chức năng vận động khớp; nhưng diflunisal không làm ngừng quá trình viêm gây phá hủy khớp.

Tác dụng giảm đau, chống viêm, hạ sốt (ýếu) của diflunisal chủ yếu thông qua ức chế COX-2 nên ức chế tổng hợp prostaglandin. Prostaglandin làm tăng sự nhạy cảm của các thụ thể đau với chất trung gian hóa học (như bradykinin, histamin). Trong lâm sàng, thuốc làm giảm đau rất mạnh trong các trường hợp đau sau phẫu thuật. Vì có nguy cơ gây chảy máu, không dùng diflunisal để điều trị đau liên quan đến chảy máu ở những chỗ khó phát hiện (đau sau khi bị tai nạn) hoặc đau liên quan đến chấn thương ở hệ thần kinh trung ương.

Tác dụng giảm đau của liều đơn 500 mg diflunisal tương đương với liều 650 mg aspirin, hoặc liều 600 - 650 mg acetaminophen.

Diflunisal có nửa đời dài. Bởi vậy, khi dùng liều đầu của diflunisal, tác dụng giảm đau chậm hơn, nhưng kéo dài hơn so với những thuốc có tác dụng giảm đau tương tự.

Dược động học

Diflunisal được hấp thu nhanh và hoàn toàn từ đường tiêu hóa. Thức ăn làm giảm nhẹ tốc độ hấp thu nhưng ít hoặc không ảnh hưởng tới mức độ hấp thu của thuốc. Hấp thu của diflunisal có thể giảm khi điều trị đồng thời với thuốc kháng acid. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của thuốc đạt được 2 - 3 giờ sau khi uống một liều diflunisal duy nhất. Nửa đời thải trừ của thuốc khoảng 8 - 12 giờ. Nhóm thê difluorophenyl ở carbon số 1 có thể là nguyên nhân kéo dài nửa đời thải trừ của diflunisal. Vì nửa đời thải trừ dài và được động học của thuốc không tuyến tính, nên phải sau vài ngày điều trị, nồng độ trong huyết tương của diflunisal mới đạt được trạng thái ổn định. Do đó dùng liều tấn công ban đầu có thể rút ngắn thời gian để đạt được nồng độ ở trạng thái ổn định của diflunisal.

Diflunisal liên kết nhiều với protein huyết tương (trên 99%). Thể tích phân bố của diflunisal là 7,53 lít. Nồng độ của diflunisal trong dịch hoạt dịch khoảng 70% nồng độ thuốc trong huyết tương. Diflunisal phân bố vào dịch não tuy một lượng nhỏ (khoảng 1% nồng độ trong máu) ở động vật sau khi tiêm tĩnh mạch hoặc uống 50 - 100 mg/kg. Thuốc cũng qua nhau thai một lượng nhỏ ở động vật. Diflunisal tiết vào sữa mẹ với nồng độ khoảng 2 - 7% nồng độ thuốc trong huyết tương được định lượng đồng thời ở mẹ. Diflunisal chuyển hóa ở gan thành các glucuronid liên hợp mà không chuyển thành acid salicylic. Diflunisal và các chất chuyển hóa được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu; khoảng 90% liều điều trị của thuốc bài tiết ra nước tiểu dưới dạng glucuronid liên hợp, dưới 5% liều uống duy nhất của thuốc thải trừ theo phân.

Nửa đời thải trừ cuối cùng của diflunisal là 68 - 138 giờ ở người suy thận nặng.

Chỉ định

Xử trí cấp hoặc lâu dài đau nhẹ đến vừa như đau sau phẫu thuật (kể cả phẫu thuật răng), sau đẻ, phẫu thuật chỉnh hình (kể cả bong gân cơ xương hoặc đau do luyện tập) và đau nội tạng do ung thư, bao gồm cả thống kinh.

Điều trị triệu chứng (giảm đau và viêm) trong bệnh viêm khớp dạng thấp hoặc thoái hóa khớp. Thuốc không làm chậm tiến triển của bệnh.

Chống chỉ định

Không dùng diflunisal làm thuốc hạ sốt.

Quá mẫn với diflunisal hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc. Tiền sử bị cơn hen cấp, nổi mày đay, hoặc dễ bị viêm mũi nặng do dùng aspirin hoặc các NSAID khác.

Đang bị chảy máu đường tiêu hóa.

Xơ gan.

Suy tim nặng.

Người có nguy cơ chảy máu.

Người suy thận nặng với mức lọc cầu thận dưới 30 ml/phút.

Thận trọng

Người cao tuổi.

Người có tiền sử loét đường tiêu hóa, suy tim vừa/nhỏe, suy thận vừa/nhỏe, hoặc có bệnh gan nhẹ và người đang dùng thuốc lợi tiểu.

Thời kỳ mang thai

Không dùng diflunisal cho người mang thai, đặc biệt trong 3 tháng cuối của thai kỳ, vì giống như các thuốc có cơ chế ức chế tổng hợp và giải phóng prostaglandin khác, diflunisal gây nguy cơ tăng áp lực phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh, do đóng ống động mạch trước khi sinh. Diflunisal gây nguy cơ chảy máu ở thai và người mẹ. Diflunisal ức chế chức năng thận của thai, gây vô niệu cho trẻ sơ sinh. Diflunisal còn làm chậm chuyển dạ đẻ và kéo dài thời gian mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Diflunisal tiết vào sữa mẹ với nồng độ khoảng 2 - 7% nồng độ thuốc trong huyết tương. Vì thuốc có thể gây tác dụng ngoại ý nghiêm trọng cho trẻ bú mẹ, nên phải cân nhắc ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng ngoại ý của diflunisal thường nhẹ và chủ yếu là trên đường tiêu hóa.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Đau bụng, loét đường tiêu hóa, khó tiêu, buồn nôn, nôn, đầy hơi, ỉa chảy và táo bón.

Da: Mẩn ngứa, ngoại ban.

Thần kinh trung ương: Nhức đầu, hoa mắt, chóng mặt và ngã.

Giác quan: Ù tai.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Loét đường tiêu hóa, chảy máu đường tiêu hóa, thủng đường tiêu hóa, chán ăn, viêm miệng, viêm thực quản, viêm dạ dày.

Tim mạch - hô hấp: Phù, tăng huyết áp, suy tim sung huyết nặng lên, đau ngực, viêm mạch, tim đập nhanh, thở khò khè và thở ngắn.

Da: Toát mồ hôi, ngứa, ban đỏ.

Huyết học: Giảm tiểu cầu, ức chế tuy xương.

Thần kinh trung ương: Trầm cảm, mất ngủ, bồn chồn, chứng ngồi không yên, ảo giác, thay đổi tâm trạng, lú lẫn, và dị cảm.

Niệu - sinh dục: Chảy máu âm đạo, huyết niệu, protein niệu, suy thận và đại khó.

Giác quan: Nhìn mờ, thay đổi thị giác.

Khác: Nhức đầu, khó chịu, chức năng gan không bình thường, vàng da, ứ mật, viêm gan.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tiêu hóa: Viêm tụy.

Da: Ban đỏ đa dạng, viêm da tróc vảy, hội chứng Stevens-Johnson, và hoại tử da nhiễm độc.

Niệu sinh dục: Viêm thận kẽ.

Huyết học: Mất bạch cầu hạt, thiếu máu tan máu.

Giác quan: Giảm súc nghe tạm thời.

Khác: Yếu mệt, phản ứng phản vệ cấp với co thắt phế quản, phù mạch, đỏ bừng.

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 người bệnh theo dõi sát. Nếu những dấu hiệu đó xảy ra thì phải ngừng thuốc.

Khi điều trị thuốc cho người bệnh có suy tim vừa/nhỏe và suy thận hoặc bệnh gan nhẹ, cần theo dõi chặt chẽ cân bằng nước/điện giải vì có nguy cơ giữ nước.

Người bệnh đang dùng thuốc mà có rối loạn thị lực cần được kiểm tra, đánh giá về thị lực.

Liều lượng và cách dùng

Dùng diflunisal theo đường uống và có thể uống với nước, sữa hoặc thức ăn. Phải nuốt viên nén diflunisal cả viên nguyên vẹn, không nhai hoặc làm vỡ nát.

Nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả với thời gian ngắn nhất. Điều chỉnh liều theo đáp ứng của người bệnh. Liều duy trì mỗi ngày không nên vượt quá 1 500 mg.

Không nên sử dụng diflunisal cho trẻ em dưới 12 tuổi.

Điều trị giảm đau: Liều tấn công ban đầu tiên 1 000 mg/lần, tiếp theo liều duy trì là 500 mg/lần, cách 12 giờ một lần. Sau liều tấn công, một số người bệnh có thể cần dùng liều duy trì 500 mg, cách 8 giờ một lần.

Người bệnh nào cần liều thấp hơn (đau ít, nhẹ cân, đáp ứng cao...) có thể dùng liều tấn công đầu tiên là 500 mg/lần, tiếp theo là liều duy trì 250 mg/lần, cách nhau 8 - 12 giờ. Nếu không dùng liều tấn công đầu tiên, phải theo dõi người bệnh dùng diflunisal và đánh giá đáp ứng với điều trị trong 2 - 3 ngày sau khi bắt đầu điều trị.

Điều trị viêm khớp dạng thấp và thoái hóa khớp: Liều khuyến cáo là 500 - 1 000 mg/ngày, chia thành 2 lần, điều chỉnh theo đáp ứng.

Liều tối đa: 1,5 g/ngày.

Nên điều chỉnh liều theo bản chất và mức độ đau.

Diflunisal không làm chậm tiến triển của bệnh, cần cân nhắc thêm liệu pháp điều trị cơ bản.

Điều chỉnh liều cho người suy thận: Liều diflunisal phải giảm khi người bệnh có chức năng thận bị suy giảm. Dùng thận trọng, $\text{Cl}_{\text{cr}} < 50 \text{ ml/phút}$: Dùng 50% liều bình thường. Không dùng nếu suy thận nặng.

Tương tác thuốc

Indomethacin: Không sử dụng đồng thời với diflunisal vì làm tăng nồng độ indomethacin trong huyết tương khoảng 30 - 35%, đồng thời giảm thanh thải indomethacin ở thận và có thể gây chảy máu đường tiêu hóa dẫn đến tử vong.

Aspirin: Điều trị đồng thời với diflunisal gây giảm khoảng 15% nồng độ diflunisal trong huyết tương.

Codein: Điều trị đồng thời với diflunisal làm tăng hiệu quả giảm đau hơn khi sử dụng riêng từng thuốc.

Methotrexat: Không điều trị đồng thời với diflunisal, vì các NSAID làm giảm bài tiết methotrexat qua ống thận và gây tăng độc tính.

Ciclosporin: Điều trị đồng thời với NSAID gây độc do ciclosporin, có thể do giảm tổng hợp prostacyclin ở thận. Nên thận trọng và theo dõi chức năng thận khi dùng NSAID với cyclosporin.

Thuốc chống đông dùng theo đường uống: Điều trị đồng thời diflunisal với warfarin hoặc acenocoumarol gây kéo dài thời gian prothrombin, vì diflunisal thay thế cạnh tranh với các coumarin ở vị trí liên kết với protein. Bởi vậy cần theo dõi thời gian prothrombin trong và sau vài ngày, khi điều trị đồng thời diflunisal và các thuốc chống đông dùng theo đường uống. Có thể cần phải điều chỉnh liều các thuốc chống đông dùng theo đường uống khi dùng kết hợp với diflunisal.

Thuốc kháng acid: Điều trị đồng thời diflunisal với hỗn dịch nhôm hydroxyd làm giảm hấp thu diflunisal khoảng 40%.

Paracetamol: Điều trị đồng thời với diflunisal làm tăng nồng độ của paracetamol trong huyết tương khoảng 50%, nhưng nồng độ diflunisal trong huyết tương không thay đổi.

Các corticosteroid: Sử dụng đồng thời với các NSAID có thể gây tăng nguy cơ loét đường tiêu hóa, do đó không dùng đồng thời diflunisal với các corticosteroid đường toàn thân.

Probenecid: Nồng độ ổn định trung bình của diflunisal trong huyết tương tăng 65 % khi dùng đồng thời với probenecid, chủ yếu là do giảm sự tạo thành phenolic và acyl glucuronid. Tuy nhiên, nồng độ thuốc liên hợp glucuronid và sulfat trong huyết tương tăng do probenecid làm giảm thải trừ diflunisal ở thận.

Benzodiazepin: Nồng độ của oxazepam trong huyết tương có dấu hiệu giảm khi dùng đồng thời với diflunisal.

Thuốc lợi tiểu: Người bệnh dùng thuốc lợi tiểu có thể tăng nguy cơ suy thận thứ phát do diflunisal ức chế prostaglandin làm giảm lưu lượng máu thận.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ dưới 25 °C trong bao bì kín và tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Ngứa gà, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, tăng thông khí, tim đập nhanh, ra mồ hôi, ủ tai, rối loạn phương hướng, bất tỉnh và hôn mê. Có thể xảy ra giảm lượng nước tiểu và ngừng tim phổi.

Ngộ độc diflunisal có thể gây tử vong. Đã có báo cáo thuốc gây tử vong ở liều 15 g dùng đơn độc và ở liều 7,5 g khi kết hợp với các thuốc khác.

Xử trí: Không có thuốc đặc hiệu giải độc quá liều. Điều trị quá liều thường là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Có thể gây nôn, rửa dạ dày, sử dụng than hoạt để làm giảm sự hấp thu và tái hấp thu của diflunisal. Không thể áp dụng biện pháp thẩm tách máu vì diflunisal gắn kết nhiều với protein huyết tương.

DIGITOXIN

Tên chung quốc tế: Digitoxin.

Mã ATC: C01AA04.

Loại thuốc: Glucosid trợ tim. Thuốc chống loạn nhịp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên bao hoặc nang: 0,07 mg; 0,1 mg.

Dung dịch uống: 0,1% (1 mg/1 ml).

Óng tiêm: 0,2 mg/1 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Digitoxin là một glycosid trợ tim, thu được từ lá của *Digitalis purpurea*. Thuốc đã được dùng từ nhiều năm trong điều trị, nhưng hiện nay ít dùng digitoxin và digoxin hầu như đã thay thế. Cả hai đều là glycosid trợ tim, có tác dụng dược lý giống nhau, nhưng khác nhau về dược động. Đối với một tác dụng dược lý tương tự, digitoxin cần một nồng độ gấp 10 lần digoxin.

Digitoxin có tác dụng làm tăng co bóp cơ tim (tác dụng co cơ tim dương tính), vì vậy làm tăng lưu lượng tim. Cơ chế tác dụng là do digitoxin ức chế bơm Na^+/K^+ ATPase ở mặt ngoài màng tế bào cơ tim. Sự ức chế này làm tăng trao đổi natri - calci nội bào để làm tăng calci nội bào dẫn đến tăng tính co cơ. Digitoxin cũng làm giảm tính dẫn truyền trong nút N-T để tăng thời gian tro hưu hiệu và làm giảm tốc độ dẫn truyền; tăng trương lực thần kinh đối giao cảm và giảm trương lực thần kinh giao cảm; tăng tính kích thích sợi cơ tim ở liều cao hơn liều điều trị.

Trong suy tim, lưu lượng tim tăng là nhờ tác dụng co cơ dương tính và tác dụng ngoài tim (giảm trương lực giao cảm) dẫn đến giảm tiền gánh và hậu gánh.

Dược động học:

Thuốc hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Nồng độ điều trị trong huyết tương có thể dao động từ 10 đến 35 nanogram/ml nhưng thay đổi nhiều giữa các người bệnh.

Trên 90% digitoxin gắn vào protein huyết tương.

Digitoxin đào thải ra ngoài cơ thể chậm và được chuyển hóa ở gan. Đa số các chất chuyển hóa không hoạt động, chất chuyển hóa chính và hoạt động là digoxin.

Digitoxin trải qua tuần hoàn gan - ruột. Digitoxin bài tiết vào nước tiểu, chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa. Thuốc cũng bài tiết vào phân, và đường đào thải này chỉ có ý nghĩa khi suy chức năng thận. Nửa đời đào thải có thể tới 7 ngày hoặc hơn. Nửa đời thường không thay đổi ở người suy giảm chức năng thận.

Dược động của digitoxin có thể bị tuổi và các bệnh đồng thời tác động. Thuốc bắt đầu tác dụng chậm hơn các glycosid trợ tim khác (digoxin) và do đó không thích hợp so với digoxin. Khi làm cơ thể ngấm digitalin nhanh, sau khi uống, tác dụng của thuốc có thể rõ trong khoảng 2 giờ và tác dụng đầy đủ khoảng 12 giờ. Tác dụng

của thuốc kéo dài khoảng 3 tuần.

Digitoxin tích lũy trong cơ thể rất lâu, trung bình tới 21 ngày. Vì thế khi ngộ độc, thường kéo dài, nguy hiểm. Cho nên hiện nay thường được thay bằng digoxin chỉ tích lũy trong 6 ngày, nên dễ sử dụng hơn.

Chỉ định

Suy tim.

Làm chậm tần số thất trong loạn nhịp nhanh trên thất (cuồng động nhĩ, rung nhĩ, nhịp nhanh trên thất).

Chống chỉ định

Bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn (trừ khi có suy tim nặng và đồng thời có rung nhĩ), nghi ngờ độc digitalis, блc tim độ 2 hoặc độ 3 mà không có máy tạo nhịp, mẫn cảm với thuốc, giảm kali máu chưa được điều trị. Loạn nhịp trên thất do đường dẫn truyền phụ như hội chứng Wolff-Parkinson-White. Nhịp nhanh thất hoặc rung thất, viêm cơ tim, viêm màng tim co thắt (trừ khi kiểm soát rung nhĩ hoặc cải thiện suy chức năng tâm thu - phải dùng thận trọng).

Thận trọng

Digitoxin dễ gây độc và có thể do tăng nồng độ trong huyết tương hoặc do tăng tính nhạy cảm với digitoxin. Hầu hết các thay đổi xấu tình trạng tim và tuần hoàn đều có thể làm tăng tính nhạy cảm với digitoxin, do đó phải thận trọng khi dùng digitoxin cho tất cả người bị bệnh tim mạch. Phải chú ý đến các dấu hiệu sớm nhiễm độc digitoxin và tần số tim thường phải duy trì trên 60 lần/phút. Nhiễm độc cũng có thể do dùng liều tấn công quá nhanh và do thuốc tích lũy do dùng liều duy trì, cũng như cơ thể bị ngộ độc cấp. Ngay cả khi tiêm thuốc tĩnh mạch, phải mất một số giờ mới có đáp ứng, nên vẫn còn nhịp nhanh không phải là lý do để vượt quá liều tiêm tĩnh mạch đã được khuyến cáo.

Phải dùng digitoxin thận trọng cho người bị блc tim một phần, vì có thể gây ra блc tim hoàn toàn. Cũng phải thận trọng trong các rối loạn nút xoang, viêm cơ tim (như viêm tim do thấp tim), trong nhồi máu cơ tim cấp, suy tim giai đoạn cuối, và trong các bệnh phổi nặng, do tính nhạy cảm của cơ tim tăng đối với digitoxin. Digitoxin cũng có thể làm tăng tính loạn nhịp ở người được đánh sốc điện, vì vậy phải ngừng digitoxin 1 - 2 ngày trước khi khử rung. Nếu buộc phải sốc điện ở bệnh nhân đã cho digitoxin thì phải đánh sốc điện với năng lượng thấp.

Mất cân bằng điện giải cũng như loạn nồng giáp có thể tác động đến tính nhạy cảm với digitoxin. Tác dụng của digitoxin tăng lên do giảm kali huyết, giảm magnesi huyết, tăng calci huyết, giảm oxy mô và giảm nồng giáp, và liều lượng digitoxin có thể cần phải giảm cho tới khi các biểu hiện trên được điều trị. Tăng nồng giáp có thể làm giảm tác dụng của digitoxin.

Digitoxin phải thận trọng dùng cho người bệnh đã dùng thuốc này hoặc một glycosid trợ tim khác trong vòng 2 - 3 tuần trước. Có thể phải giảm liều.

Thường phải giảm liều và đo nồng độ digitoxin trong huyết tương ở người suy chức năng thận, người cao tuổi và trẻ sơ sinh.

Thời kì mang thai

Chưa thấy có nguy cơ, nhưng vì thuốc tích lũy rất lâu trong cơ thể nên phải thận trọng khi chỉ định dùng cho người mang thai. Nồng độ thuốc định lượng được vào cuối thời kì mang thai thường thấp hơn so với nồng độ thuốc nhiều tuần sau đẻ. Do vậy chỉ dùng thuốc khi thật cần thiết. Cần kiểm tra nồng độ thuốc trong huyết tương, nhất là khi gần thời gian đẻ, để đảm bảo nồng độ digitoxin thích đáng.

Thời kì cho con bú

Thuốc vào sữa rất ít, nồng độ rất thấp so với liều điều trị cho trẻ sơ sinh. Chưa thấy có nguy cơ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ước tính khoảng 5 - 20% số người bệnh được điều trị bằng digitoxin có một vài tác dụng không mong muốn. Những ADR của digitalis thường xảy ra chủ yếu là do quá liều hoặc do sự mất cân bằng điện giải (đặc biệt đối với K, Ca và Mg), mất cân bằng acid - base, đặc biệt là nguy cơ nhiễm kiềm máu do giảm clor.

Thường gặp, $ADR > 1/100$

Toàn thân: Biếng ăn, mệt mỏi, nhức đầu.

Tuần hoàn: Rối loạn dẫn truyền, loạn nhịp tim.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ợ chảy.

Ít gặp, $1/1\,000 < ADR < 1/100$

Thần kinh: Lú lẫn.

Mắt: Thị giác bất thường (rối loạn thị giác, nhìn mờ, nhìn thấy màu xanh - vàng).

Liều độc có thể gây ra hoặc làm trầm trọng bệnh suy tim.

Loạn nhịp thất và trên thất cũng có thể do dùng thuốc quá liều lúc đầu. Nói chung, loạn nhịp xảy ra và mức độ trầm trọng có liên quan đến tình trạng bệnh tim. Hầu như mọi loạn nhịp tim đều có thể xảy ra, nhưng phải đặc biệt chú ý đến nhịp nhanh trên thất, nhất là khi có блc.

Loạn nhịp thất bao gồm các ngoại tâm thu, rung thất.

Loạn nhịp trên thất bao gồm блc xoang nhĩ, блc nhĩ thất, nhịp xoang chậm.

Ngộ độc mạn tính digitoxin thường kết hợp với giảm kali huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Với những ADR điện sinh lý thường gặp, chỉ cần điều chỉnh liều và theo dõi bằng biện pháp thích hợp. Nhịp xoang chậm, ngừng xoang, hoặc блc nhĩ - thất độ hai hoặc độ ba thường đáp ứng với atropin, hoặc tạo nhịp thất tạm thời. Khi có dấu hiệu của tăng kích thích thất (nhất là khi có ngoại tâm thu), phải ngừng digitoxin. Các rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, nôn, ợ chảy) thường là các triệu chứng đầu tiên của nhiễm độc digitoxin. Các triệu chứng này hết nhanh khi ngừng thuốc. Nhìn mờ, lú lẫn, ảo giác... đặc biệt ở người cao tuổi, phải nghĩ đến quá liều.

Hiện nay có một thuốc giải độc hữu hiệu khi bị ngộ độc digoxin hoặc digitoxin dưới dạng miễn dịch trị liệu kháng digitoxin. Kết quả thử nghiệm trên người lớn và trẻ em đã xác định hiệu lực và độ an toàn của liệu pháp với thuốc kháng digitoxin Fab trong điều trị ngộ độc digitoxin đe dọa tính mạng, gồm cả những trường hợp uống lượng lớn thuốc để tự vẫn (xem thêm "Quá liều và xử trí").

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Liều lượng cần phải điều chỉnh theo nhu cầu của từng người bệnh. Nồng độ điều trị của digitoxin trong huyết tương ở trạng thái ổn định có thể dao động từ 10 đến 35 nanogam/ml, liều cao hơn có thể gây nhiễm độc.

Nên dùng liều tấn công trong 1 - 2 ngày, sau đó chuyển sang liều duy trì. Cách khác có thể dùng liều "leo thang". Có mối liên quan giữa liều dùng và thể trọng. Thường uống thuốc hàng ngày vào cùng một thời điểm. Nhưng do thuốc thải trừ chậm, có thể điều hòa tổng mức digitoxin trong cơ thể bằng cách nghỉ thuốc một ngày mà không gây một sự thay đổi lớn của tổng hàm lượng thuốc trong cơ thể.

Phải giảm liều đối với người bị nhồi máu cơ tim cấp, giảm nồng tuyến giáp, giảm kali huyết, tăng calci huyết và đối với người bệnh cao tuổi.

Liều lượng:

Người lớn: Liều uống 1 - 1,5 mg, chia thành nhiều liều nhỏ trong 24 giờ, nếu muốn làm ngầm nhanh digitalis; còn nếu muốn ngầm digitalis chậm, uống 200 microgam, ngày uống 2 lần trong 4 ngày.

Liều duy trì thông thường: 100 - 200 microgam/ngày; tuy vậy liều 100 microgam cho cách 1 ngày 1 lần có thể thỏa đáng.

Digitoxin có thể tiêm tĩnh mạch chậm khi nôn, hoặc không uống được. Liều duy trì: 70 - 100 microgam/ngày đã được dùng. Không nên tiêm bắp vì kích ứng.

Trẻ em: Kinh nghiệm và tài liệu về điều trị trẻ em bằng digitoxin rất hạn chế. Vì vậy nên điều trị trẻ em bằng digoxin.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp digitoxin với:

Muối calci tiêm tĩnh mạch: Nguy cơ rối loạn nhịp tim nặng, có thể gây tử vong.

Cỏ ban (*millepertuis*): Giảm digitoxin huyết, do tác dụng kích thích enzym của Cỏ ban.

Sultoprid: Tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, đặc biệt gây xoắn đinh.

Phối hợp rất thận trọng do digitoxin:

Tăng tác dụng/độc tính:

Midodrin (thuốc giống giao cảm alpha): Tăng tác dụng làm chậm nhịp tim của midodrin, rối loạn dẫn truyền nhĩ - thất và/hoặc trong thất.

Nồng độ/tác dụng của digitoxin có thể tăng do: Aminoquinolin (thuốc chống sót rét); amiodaron; thuốc chống nám (các dẫn xuất của azol; thuốc chống nám toàn thân); atorvastatin; thuốc chẹn beta, calcitriol, thuốc chẹn calci (không phải dihydropyridin), carvedilol, conivaptan; cyclosporin, macrolid, milnacipran, nefazodon, thuốc chẹn thần kinh cơ, thuốc ức chế P-glycoprotein, thuốc lợi tiểu giữ kali, propafenon, thuốc ức chế protease, quinidin, quinin, ranolazin, spironolacton, telmisartan.

Giảm tác dụng:

Digitoxin có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của các thuốc chống ung thư (anthracyclin).

Nồng độ/tác dụng của digitoxin có thể bị giảm do: Các dẫn xuất của 5-ASA, acarbose, aminoglycosid, thuốc chống ung thư, anthracyclin, thuốc giữ acid mật (cholestyramin), kaolin, penicilamin, thuốc kích thích P-glycoprotein, thuốc lợi tiểu giữ kali, sucralfat.

Thức ăn chứa nhiều xơ (cám) hoặc thực phẩm giàu pectin có thể làm giảm hấp thu digitoxin qua đường uống. Duy trì lượng kali thỏa đáng trong chế độ ăn để giảm nguy cơ giảm kali huyết (giảm kali huyết làm tăng nguy cơ gây độc do digitoxin).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ không quá 15 °C, tránh ánh sáng.

Digitoxin bị hấp phụ vào thùy tinh và chất dẻo khi ở trong dung dịch nước nhiều hơn khi ở trong dung dịch cồn 30%, hoặc trong huyết tương, hoặc trong nước tiểu.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng:

Rối loạn nhịp tim nặng, có thể gây tử vong: Tất cả các rối loạn về dẫn truyền và tính kích thích.

Rối loạn tiêu hóa (chán ăn, buồn nôn, nôn, ỉa chảy), nhức đầu, chóng mặt, nhìn thấy có màu vàng.

Xử trí:

Ngừng thuốc hoàn toàn (thường đủ để làm hết các triệu chứng). Nằm nghỉ. Không dùng thuốc chống loạn nhịp hoặc isoprenalin liều cao. Nếu nhịp chậm: Atropin, trong trường hợp kích thích quá mức cơ tim: Phenytoin, lidocain.

Nếu nhiễm độc rất nặng (1 lượng lớn): Chuyển bệnh viện chuyên khoa cấp cứu, rửa dạ dày sớm (dưới 3 giờ sau khi uống).

Sử dụng kháng thể đơn dòng đặc hiệu Fab.

Chú ý: Trong trường hợp quá liều, do mức độ cao của sự tái

tuần hoàn ruột - gan của digitoxin, có thể giảm nhanh hơn nồng độ digitoxin trong cơ thể bằng cách cho người bệnh dùng cholestyramin hoặc than hoạt.

DIGOXIN

Tên chung quốc tế: Digoxin.

Mã ATC: C01AA05.

Loại thuốc: Thuốc chống loạn nhịp tim, glycosid trợ tim.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc uống: Nang chứa dịch lỏng: 50 microgam, 100 microgam, 200 microgam.

Còn ngọt: 50 microgam/ml (60 ml).

Viên nén: 125 microgam, 250 microgam, 500 microgam.

Thuốc tiêm: 100 microgam/ml (1 ml), 250 microgam/ml (2 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Digoxin là một glycosid trợ tim thu từ lá *Digitalis lanata*. Thuốc này hiện nay thường được dùng hơn digitoxin. Cả hai thuốc này đều có tác dụng được lý giống nhau, nhưng khác nhau về đặc điểm được động học.

Tác dụng chính của digoxin là làm tăng lực co bóp cơ tim (tác dụng co cơ tim dương tính) và làm tăng lưu lượng tim. Tăng tính co bóp cơ tim là do digoxin ức chế bơm Na^+/K^+ ATPase ở màng cơ tim làm cho sự trao đổi natri trong tế bào với kali ngoài tế bào nhầm cân bằng ion bị ức chế. Hậu quả là tăng calci nội bào do tăng đi vào tế bào qua kênh calci chậm và giảm hoạt động của bơm trao đổi natri - calci ra ngoài tế bào. Việc giữ calci nội bào tăng lên sẽ sử dụng nhiều hơn cho bộ máy co cơ, làm tăng co cơ. Digoxin làm giảm tính dẫn truyền của tim, đặc biệt là dẫn truyền qua nút nhĩ thất. Digoxin cũng có tác dụng trực tiếp lên cơ trơn mạch máu và có tác dụng gián tiếp trên hệ thần kinh tự chủ, và đặc biệt gây tăng hoạt tính thần kinh đối giao cảm. Giảm hoạt tính thần kinh giao cảm. Tăng tính kích thích sợi cơ tim ở liều cao trên liều điều trị do rút ngắn thời gian tro, tăng tính tự động tế bào.

Trong suy tim, lưu lượng tim tăng là nhờ tác dụng co cơ dương tính và tác dụng ngoài tim (giảm hoạt tính hệ thần kinh giao cảm) dẫn đến giảm tiền gánh và hậu gánh.

Digoxin cải thiện được các triệu chứng của suy tim, tăng dung nạp với gắng sức, giảm tỷ lệ nhập viện nhưng không giảm được tỷ lệ tử vong. Digoxin được dành cho người suy tim có rung nhĩ và một số suy tim có nhịp xoang mặc dù đã dùng thuốc ức chế men chuyển, chẹn beta và lợi tiểu.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống 1 viên nén hoặc còn ngọt, khoảng 60 - 85% liều được hấp thu. Viên nang hấp thu khoảng 90 - 100%. Hấp thu chủ yếu ở ruột non. Thức ăn làm chậm tốc độ hấp thu nhưng không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu. Tuy vậy, hấp thu digoxin giảm khi uống đồng thời vào bữa ăn nhiều xơ. pH dạ dày không ảnh hưởng đến hấp thu. Hấp thu thuốc ở ruột có thể bị ảnh hưởng nếu người bệnh bị kém hấp thu, tuy nhiên cắt dạ dày một phần hoặc nối tắt hòi hồng tràng không ảnh hưởng nhiều đến hấp thu. Với một liều cụ thể digoxin, nồng độ thuốc trong huyết tương thay đổi giữa các người bệnh và nồng độ thuốc có thể có tác dụng điều trị cho người này nhưng lại có tác dụng độc đối với người kia.

Tỷ lệ nồng độ digoxin ở cơ tim đối với nồng độ huyết tương thường không thay đổi ở từng người bệnh. Hấp thu digoxin ở cơ tim ở bất cứ nồng độ nào trong huyết tương cũng gần gấp đôi ở trẻ em so với người lớn. Nếu phải định lượng nồng độ thuốc trong huyết tương, phải lấy mẫu máu ít nhất 6 - 8 giờ sau liều hằng ngày và nên lấy

ngay trước liều hằng ngày tiếp đó. Nồng độ điều trị của digoxin trong huyết tương ở người lớn thường là 0,5 - 2 nanogam/ml. Ở một số người bệnh bị rung nhĩ dễ làm chậm nhịp thất, có thể cần phải đến nồng độ ổn định 2 - 4 nanogam/ml trong huyết tương. Ở người lớn, nồng độ digoxin ổn định trong huyết tương gây độc thường là trên 2 nanogam/ml (nhưng không phải bao giờ cũng gây độc). Ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ có thể dung nạp được nồng độ digoxin trong huyết tương cao hơn so với người lớn, nhưng nồng độ huyết tương cao hơn 2 nanogam/ml không thêm được lợi ích nào. Một số nhà lâm sàng cho rằng nồng độ ổn định 1,1 - 1,7 nanogam/ml trong huyết tương thường cho tác dụng điều trị thỏa đáng. Không được dùng duy nhất một định lượng nồng độ digoxin trong huyết tương để chỉnh liều, mà phải phân tích trong toàn cảnh lâm sàng.

Sau khi uống 1 liều 500 - 700 microgam dùng dạng viên, cồn ngọt hoặc nang, thuốc bắt đầu tác dụng khoảng 0,5 - 2 giờ và tác dụng tối đa 1 - 4 giờ. Tác dụng được lý có thể kéo dài 3 - 4 ngày sau khi ngừng thuốc ở người đã ngâm digitan.

Phân bố: Ở nồng độ điều trị trong huyết tương, khoảng 20 - 30% digoxin trong máu gắn vào protein huyết tương. Ở người suy thận nặng, thể tích phân bố digoxin nhỏ hơn so với người bình thường. Digoxin được phân bố rộng rãi trong các mô cơ thể, nồng độ cao nhất thấy ở tim, thận, ruột, dạ dày, gan, cơ xương. Nồng độ thấp nhất ở huyết tương và não. Ở cơ tim, digoxin tim thấy ở hệ thống sarcolemma-T gắn vào một thụ thể (có thể là $\text{Na}^+ \cdot \text{K}^+$.ATPase). Chỉ một lượng nhỏ digoxin được phân bố vào mờ. Digoxin qua nhau thai. Ở nữ mang thai đã ngâm digitan do dùng digoxin, nồng độ digoxin trong huyết tương mẹ và thai nhi bằng nhau. Nồng độ digoxin trong huyết tương mẹ và sữa tương tự.

Thái trù:

Nửa đời (phân bố) ban đầu digoxin khoảng 30 phút sau khi tiêm tĩnh mạch ở người bệnh có chức năng thận bình thường và suy.

Nửa đời thải trừ ở người có chức năng thận bình thường: 34 - 44 giờ, kéo dài ở người suy thận 4,5 ngày hoặc lâu hơn. Kéo dài ở người giảm năng giáp và giảm ở người tăng năng giáp, không thay đổi ở người có lỗ dò mật.

Chuyển hóa: Ở phân lợn người bệnh, chỉ một lượng nhỏ digoxin được chuyển hóa, nhưng mức độ chuyển hóa thay đổi. Một số chuyển hóa được coi là ở gan, nhưng digoxin rõ ràng được chuyển hóa do vi khuẩn ở trong lòng đại tràng sau khi uống và có khả năng đào thải qua mật sau khi tiêm tĩnh mạch. Mức độ chuyển hóa do vi khuẩn ở đại tràng sau khi uống tỏ ra tỷ lệ nghịch với sinh khả dụng của chế phẩm. Digoxin bị tách từng bước phản ứng để tạo thành digoxigenin-bisdigoxosid, digoxigenin-monodigitoxosid và digoxi-genin; các chất chuyển hóa này có hoạt tính giảm dần đối với tim. Digoxigenin về sau epime hóa và/hoặc liên hợp để tạo thành các hợp chất không có hoạt tính đối với tim. Digoxin cũng bị khử vòng lacton để tạo thành dihydrodigoxin, chất này cũng từng bước bị tách phản ứng để tạo thành dihydrodigoxigenin-bisdigoxosid, dihydrodigoxigenin-monodigitoxosid và dihydrodigoxigenin; các chất chuyển hóa này không có hoạt tính đối với tim. Ở khoảng 10% người bệnh dùng digoxin, khoảng hơn 40% thuốc bài tiết vào nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa. Do viên nang hấp thu nhanh và nhiều, nên dùng có thể giảm thiểu tạo thành các chất chuyển hóa ở các người bệnh này.

Digoxin bài tiết chủ yếu vào nước tiểu, chủ yếu dưới dạng thuốc không chuyển hóa, do lọc cầu thận và tiết tích cực qua ống thận; cũng có thể xảy ra tái hấp thu ống thận. Ở đa số người bệnh, một lượng nhỏ chất chuyển hóa cũng được bài tiết vào nước tiểu, nhưng ở một số người bệnh, khoảng 40% thuốc hoặc hơn đào thải vào nước tiểu là chất chuyển hóa. Ở người khỏe mạnh, khoảng 50 - 70% liều digoxin tiêm tĩnh mạch đào thải không chuyển hóa

vào nước tiểu. Một lượng nhỏ chất chuyển hóa có hoạt tính đối với tim và digoxin không chuyển hóa cũng được bài tiết vào mật và phân. Ở người suy thận, đào thải digoxin và các chất chuyển hóa tăng trong phân.

Chuyển hóa và bài tiết digoxin không thay đổi rõ ở người bị bệnh gan có chức năng thận bình thường.

Chỉ định

Suy tim.

Loạn nhịp nhanh trên thất (cuồng nhĩ, rung nhĩ, nhịp nhanh trên thất).

Chống chỉ định

Blôc nhĩ thất độ 3, blôc nhĩ - thất độ 2; loạn nhịp trên thất do hội chứng Wolff - Parkinson - White đặc biệt khi có kèm rung nhĩ vì có nguy cơ gây rung thất hoặc nhịp nhanh thất; bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn (trừ khi có đồng thời rung nhĩ và suy tim, nhưng phải thận trọng). Phải thận trọng cao độ bằng giám sát điện tâm đồ (ĐTD) nếu người bệnh có nguy cơ cao tai biến tim phải điều trị.

Loạn nhịp nhanh thất hoặc rung thất; viêm cơ tim. Viêm màng tim co thắt (trừ phi để kiểm soát rung nhĩ hoặc cải thiện suy tim nhưng phải thận trọng). Hội chứng tăng cảm xoang cảnh. Hội chứng nhịp nhanh chậm.

Thận trọng

Digoxin dễ gây độc và có thể do tăng nồng độ trong huyết tương hoặc do tăng tính nhạy cảm với digoxin. Hầu hết các thay đổi xấu trong tình trạng tim và tuần hoàn đều có thể làm tăng tính nhạy cảm với digoxin, do đó phải thận trọng khi dùng digoxin cho tất cả người bệnh bị bệnh tim mạch. Phải chú ý đến các dấu hiệu sớm nhiễm độc digoxin và tần số tim thường phải duy trì trên 60 lần/phút. Nhiễm độc cũng có thể do dùng liều tấn công quá nhanh và do thuốc tích lũy do dùng liều duy trì, cũng như cơ thể bị ngộ độc cấp. Ngay cả khi tiêm thuốc tĩnh mạch, phải mất một số giờ mới có đáp ứng, nên vẫn còn nhịp nhanh không phải là lý do để vượt quá liều tiêm tĩnh mạch đã được khuyến cáo.

Phải dùng digoxin thận trọng cho người bị blôc nhĩ thất độ I, vì có thể gây ra blôc tim hoàn toàn. Cũng phải thận trọng trong các rối loạn nút xoang, viêm cơ tim (như viêm tim do thấp tim), trong nhồi máu cơ tim cấp, suy tim giai đoạn cuối, và trong các bệnh phổi nặng, do tính nhạy cảm của cơ tim tăng đối với digoxin. Digoxin cũng có thể làm tăng tính loạn nhịp ở người được sốc điện và phải ngừng digoxin 1 - 2 ngày trước khi khử rung nếu có thể. Nếu đánh sốc điện là thiết yếu và digoxin đã cho, phải đánh sốc điện với năng lượng thấp.

Mất cân bằng điện giải cũng như loạn năng giáp có thể tác động đến tính nhạy cảm với digoxin. Tác dụng của digoxin tăng lên do giảm kali huyết, giảm magnesi huyết, tăng calci huyết, giảm oxy mô và giảm năng giáp, và liều lượng digoxin có thể cần phải giảm cho tới khi các biểu hiện trên được điều trị. Tăng năng giáp có thể làm giảm tác dụng của digoxin.

Digoxin phải thận trọng dùng cho người bệnh đã dùng thuốc này hoặc một glycosid trợ tim khác trong vòng 2 - 3 tuần trước. Có thể phải giảm liều.

Thường phải giảm liều và đo nồng độ digoxin trong huyết tương ở người suy chung năng thận, người cao tuổi và trẻ sơ sinh.

Thời kỳ mang thai

Không có tư liệu về nguy cơ gây độc hại đối với thai, mặc dù digitalis đã được dùng từ lâu. Việc sử dụng được coi là an toàn, và khi cần cải thiện tuần hoàn, có thể dùng digitalis ở người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Digoxin được phân bố vào sữa người, nhưng với liều điều trị bình thường không chắc chắn có nguy cơ có tác dụng trên trẻ nhỏ bú sữa mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

5 - 30% người bệnh dùng digoxin có ADR. Những ADR này do quá liều hoặc do kết quả của mất cân bằng điện giải ở người bệnh. Thay đổi cân bằng acid/base cũng có thể làm tăng nguy cơ ADR.

Thường gặp, ADR >1/100

Tiêu hóa: Chán ăn, buồn nôn, nôn.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Nhịp tim chậm xoang, блок nhĩ - thất, блок xoang nhĩ, ngoại tâm thu nhĩ hoặc nút, loạn nhịp thất, nhịp đôi, nhịp ba, nhịp nhanh nhĩ với блок nhĩ - thất.

Hệ thần kinh trung ương: Ngủ lơ mơ, nhức đầu, mệt mỏi, ngủ lịm, chóng mặt, mất phương hướng.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng kali huyết với ngộ độc cấp.

Tiêu hóa: Không dung nạp thức ăn, đau bụng, ỉa chảy.

Thần kinh - cơ và xương: Đau dây thần kinh.

Mắt: Nhìn mờ, vòng sáng, nhìn vàng hoặc xanh lá cây, nhìn đôi, sợ ánh sáng, ánh sáng lóa lên.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Với những ADR điện sinh lý thường gặp, chỉ cần điều chỉnh liều và theo dõi bằng biện pháp thích hợp. Nhịp xoang chậm, ngừng xoang, hoặc блок nhĩ - thất độ hai hoặc độ ba thường đáp ứng với atropin, nếu cần tạo nhịp thất tạm thời. Khi có dấu hiệu của tăng kích thích thất (nhất là khi có ngoại tâm thu), phải ngừng digoxin. Các rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, nôn, ỉa chảy) thường là các triệu chứng đầu tiên của nhiễm độc digoxin. Các triệu chứng này hết nhanh khi ngừng thuốc. Nhìn mờ, lú lẫn, ảo giác... đặc biệt ở người cao tuổi, phải nghĩ đến quá liều.

Hiện nay có một thuốc giải độc hữu hiệu khi bị ngộ độc digoxin hoặc digitoxin dưới dạng miễn dịch trị liệu kháng digoxin. Kết quả thử nghiệm trên người lớn và trẻ em đã xác định hiệu lực và độ an toàn của liệu pháp với thuốc kháng digoxin Fab trong điều trị ngộ độc digoxin đe dọa tính mạng, gồm cả những trường hợp uống lượng lớn thuốc để tự vẫn (xem thêm mục Quá liều và xử trí).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Digoxin thường dùng qua đường uống: Ngày uống 1 lần. Đối với trẻ nhỏ và trẻ < 10 tuổi, nhà sản xuất khuyến cáo chia thành liều nhỏ. Nếu không uống được và cần tác dụng điều trị nhanh, có thể tiêm tĩnh mạch và chuyển sang uống nếu có thể. Thuốc tiêm tĩnh mạch được pha loãng tiêm trong vòng ít nhất 5 phút hoặc pha loãng với một thể tích gấp 4 lần hoặc hơn nước cất vô khuẩn để tiêm hoặc dung dịch dextrose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9% tiêm trong vòng ít nhất 5 phút. Dùng một thể tích dung môi ít hơn có thể gây kết tủa. Không nên tiêm nhanh vì có thể gây co thắt mạch máu toàn thân và động mạch vành. Sau khi tiêm tĩnh mạch, không được tráng bơm tiêm bằng dung dịch truyền. Không tiêm bắp vì kích ứng tại chỗ.

Liều lượng

Digoxin có chỉ số điều trị thấp. Liều thường dùng là liều trung bình đối với phải thay đổi nhiều, tùy theo nhu cầu và đáp ứng của từng người bệnh, trạng thái chung, tình trạng tim mạch, chức năng thận, trọng lượng và tuổi của người bệnh, bệnh kèm theo, thuốc đang dùng và các yếu tố khác làm thay đổi được đồng hoặc được lý của digoxin, và nồng độ của digoxin trong huyết tương.

Phải chú ý đến sự khác nhau giữa sinh khả dụng của các thuốc tiêm và uống khi chuyển từ đường dùng này qua đường dùng kia. Khi chuyển từ uống (viên hoặc cồn ngọt) hoặc tiêm bắp sang tiêm tĩnh mạch, liều digoxin phải giảm khoảng 20 - 25%. Khi chuyển từ viên hoặc cồn ngọt hoặc tiêm bắp sang viên nang, liều digoxin phải giảm khoảng 20%.

Khi điều trị digoxin, phải theo dõi điện tâm đồ. Liều digoxin phải giảm ở người bị giảm kali huyết, giảm năng giáp, tổn thương cơ tim rộng hoặc rối loạn dẫn truyền, người cao tuổi, đặc biệt người có bệnh động mạch vành. Liều digoxin phải được chú ý đặc biệt khi người bệnh đang dùng đồng thời quinidin, vì độ thanh thải và thể tích phân bố của digoxin có thể bị giảm.

Suy tim sung huyết ở người lớn: Có hai cách cho digoxin (nhanh hay chậm) nhưng đều đạt được một tổng lượng digoxin tích lũy trong cơ thể.

Đạt nhanh nồng độ digoxin thích hợp: Liều tấn công dựa trên dự kiến lượng tích lũy digoxin cao nhất trong cơ thể, sau đó liều duy trì hàng ngày (tính theo % liều tấn công). Lượng tích lũy digoxin đỉnh 8 - 12 microgam/kg thường cho tác dụng điều trị với nguy cơ độc tính tối thiểu ở đa số người bệnh suy tim sung huyết, có nhịp xoang bình thường và chức năng thận bình thường.

Đạt chậm nồng độ digoxin thích hợp: Bắt đầu bằng 1 liều duy trì hàng ngày thích hợp, liều này làm cơ thể tích lũy digoxin chậm. Nồng độ ổn định digoxin trong huyết thanh đạt được trong khoảng bằng 5 lần nửa đời của thuốc đối với từng người bệnh; tùy theo chức năng thận, có thể phải mất 1 - 3 tuần.

Người lớn:

Uống tổng liều tấn công 0,75 - 1,5 mg digoxin.

Cho liều đầu tiên: 1/2 tổng liều tấn công, sau đó cho 1/4 tổng liều tấn công mỗi lần trong 2 lần sau, cách nhau 6 - 8 giờ, nhưng trước mỗi lần cho liều thêm, phải đánh giá cẩn thận đáp ứng lâm sàng của người bệnh. Khi đáp ứng lâm sàng đòi hỏi phải thay đổi tổng liều tấn công đã tính, thì liều duy trì phải dựa vào liều thực sự đã dùng. Có thể làm điện tim đồ 6 giờ sau mỗi liều để đánh giá tiềm năng nhiễm độc.

Tiêm tĩnh mạch: Tổng liều tấn công: 0,5 - 1 mg. Cách cho như trên. Liều duy trì: Uống 0,125 - 0,5 mg/ngày. Liều duy trì thông thường 125 - 250 microgam/ngày, nhưng cũng có thể dao động từ 62,5 - 500 microgam/ngày.

Đối với suy tim nhẹ, không cần thiết phải dùng liều tấn công, có thể đạt chậm nồng độ digoxin thích hợp bằng cách dùng liều 250 microgam ngày uống 1 hoặc 2 lần.

Rung hoặc cuồng động nhĩ:

Đạt nhanh nồng độ digoxin thích hợp: Uống 0,75 - 1,5 mg trong 24 giờ, chia thành liều nhỏ.

Liều duy trì, uống: (tùy theo chức năng thận và liều tấn công đầu tiên): 125 - 250 microgam/ngày.

Liều tấn công cấp cứu (truyền tĩnh mạch nhưng ít khi cần thiết): 0,75 - 1,00 mg trong ít nhất 2 giờ, sau đó dùng liều duy trì bằng đường uống ngày sau.

Trẻ em: Loạn nhịp trên thất và suy tim mạn

Uống:

Sơ sinh dưới 1,5 kg: Ban đầu 25 microgam/kg chia làm 3 lần trong 24 giờ, sau đó 4 - 6 microgam/kg/ngày, chia làm 1 - 2 lần.

Sơ sinh 1,5 - 2,5 kg: Ban đầu 30 microgam/kg chia làm 3 lần trong 24 giờ, sau đó 4 - 6 microgam/kg/ngày, chia làm 1 - 2 lần.

Sơ sinh > 2,5 kg: Ban đầu 45 microgam/kg chia làm 3 lần trong 24 giờ, sau đó 10 microgam/kg/ngày chia làm 1 - 2 lần.

Trẻ em 1 tháng đến 2 năm: Ban đầu 45 microgam/kg, chia làm 3 lần trong 24 giờ, sau đó 10 microgam/kg/ngày chia làm 1 - 2 lần.

Trẻ em 2 - 5 tuổi: Ban đầu 35 microgam/kg, chia làm 3 lần trong 24 giờ, sau đó 10 microgam/kg/ngày chia làm 1 - 2 lần.

Trẻ em 5 - 10 tuổi: Ban đầu 25 microgam/kg (tối đa 750 microgam), chia làm 3 lần trong 24 giờ, sau đó 6 microgam/kg/ngày (tối đa 250 microgam/ngày) chia làm 1 - 2 lần.

Trẻ 10 - 18 tuổi: Ban đầu 0,75 - 1,5 mg chia làm 3 lần trong 24 giờ, sau đó 62,5 - 250 microgam/ngày, chia làm 1 - 2 lần (liều cao hơn có thể cần).

Tiêm truyền tĩnh mạch (ít khi cần thiết):

Sơ sinh dưới 1,5 kg: Ban đầu 20 microgam/kg chia làm 3 lần trong 24 giờ, sau đó 4 - 6 microgam/kg/ngày chia làm 1 - 2 lần.

Sơ sinh 1,5 - 2,5 kg: Ban đầu 30 microgam/kg chia làm 3 lần trong 24 giờ, sau đó 4 - 6 microgam/kg/ngày chia làm 1 - 2 lần.

Sơ sinh > 2,5 kg: Ban đầu 35 microgam/kg chia làm 3 lần trong 24 giờ, sau đó 10 microgam/kg/ngày chia làm 1 - 2 lần.

Trẻ 1 tháng - 2 tuổi: Ban đầu 35 microgam/kg chia làm 3 lần trong 24 giờ, sau đó 10 microgam/kg/ngày, chia làm 1 - 2 lần.

Trẻ 2 - 5 tuổi: Ban đầu 35 microgam/kg chia làm 3 lần trong 24 giờ, sau đó 10 microgam/kg/ngày chia làm 1 - 2 lần.

Trẻ em 5 - 10 tuổi: Ban đầu 25 microgam/kg chia làm 3 lần trong 24 giờ, sau đó 6 microgam/kg/ngày (tối đa 250 microgam/ngày) chia làm 1 - 2 lần.

Trẻ 10 - 18 tuổi: Ban đầu 0,5 - 1 mg chia làm 3 lần trong 24 giờ, sau đó 62,5 - 250 microgam/kg/ngày chia làm 1 - 2 lần.

Người cao tuổi: Phải giảm liều, đặc biệt ở người có bệnh động mạch vành. Từ 70 tuổi trở lên, liều duy trì thường bắt đầu 125 microgam ngày 1 lần (uống dạng viên).

Suy gan: Không cần điều chỉnh liều, nếu chức năng thận bình thường.

Suy thận:

Cl_{Cr} 10 - 50 ml/phút: Cho 25 - 75% liều hoặc cách 36 giờ/liều.

$Cl_{Cr} < 10$ ml/phút: Cho 10 - 20% liều hoặc cách 48 giờ/liều.

Giảm liều tấn công khoảng 50%.

Không thâm phân được: (0 - 5%).

Thay đổi từ digitoxin sang digoxin:

Trong tuần thứ nhất, sau khi ngừng digitoxin, chỉ dùng nửa liều duy trì digoxin. Nếu không, sẽ có nguy cơ quá liều và ngộ độc, vì digitoxin có nửa đời thải trừ rất chậm. Sau một tuần đã dùng nửa liều duy trì, dùng digoxin với liều duy trì đầy đủ hàng ngày, bắt đầu từ đầu tuần thứ hai, sau khi ngừng digitoxin.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp digoxin với:

Muối calci tiêm tĩnh mạch: Nguy cơ rối loạn nhịp tim nặng, có thể gây tử vong.

Cỏ ban (*millepertuis*): Giảm digoxin huyết, do tác dụng kích thích enzym của Cỏ ban.

Sultoprid: Tăng nguy cơ rối loạn nhịp thất, đặc biệt gây xoắn đinh. Phối hợp rất thận trọng do digoxin:

Tăng tác dụng/độc tính:

Midodrin (thuốc giống giao cảm alpha): Tăng tác dụng làm chậm nhịp tim của midodrin, rối loạn dẫn truyền nhĩ - thất và/hoặc trong thất.

Nồng độ/tác dụng của digoxin có thể tăng do: Aminoquinolin (thuốc chống sốt rét); amiadaron; thuốc chống nấm (các dẫn xuất của azol; thuốc chống nấm toàn thân); atorvastatin; thuốc chẹn beta, calcitriol, thuốc chẹn calci (không phải dihydropyridin), carvedilol, conivaptan; cyclosporin, macrolid, milnacipran, nefazodon, thuốc chẹn thần kinh cơ, thuốc ức chế P-glycoprotein, thuốc lợi tiểu giữ kali, propafenon, thuốc ức chế protease, quinidin, quinin, ranolazin, spironolacton, telmisartan.

Giảm tác dụng:

Digoxin có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của các thuốc chống ung thư (anthracyclin).

Nồng độ/tác dụng của digoxin có thể bị giảm do: Các dẫn xuất của 5-ASA, acarbose, aminoglycosid, thuốc chống ung thư (anthracyclin), thuốc giữ acid mật (cholestyramin), kaolin, penicilamin, thuốc kích thích P-glycoprotein, thuốc lợi tiểu giữ kali, sucralfat.

Thức ăn chứa nhiều xơ (cám) hoặc thực phẩm giàu pectin có thể

làm giảm hấp thu digoxin qua đường uống. Duy trì lượng kali thoa đáng trong chế độ ăn để giảm nguy cơ giảm kali huyết (giảm kali huyết làm tăng nguy cơ gây độc do digoxin).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản chế phẩm digoxin ở nhiệt độ 15 - 25 °C và tránh ánh sáng. Dung dịch pha loãng digoxin phải được dùng ngay.

Tương kỵ

Thuốc tiêm digoxin tương hợp với phần lớn các dịch truyền tĩnh mạch. Trước khi tiêm tĩnh mạch, phải pha loãng thuốc tiêm digoxin với thể tích ít nhất gấp 4 lần bằng nước cất vô khuẩn để tiêm, dịch truyền dextrose 5%, hoặc dịch truyền natri clorid 0,9%; nếu thể tích dịch pha loãng ít, dưới 4 lần, có thể gây túa digoxin.

Quá liều và xử trí

Điều trị quá liều: Ngừng digoxin (thường chỉ cần ngừng digoxin nếu các triệu chứng không nghiêm trọng); dùng than hoạt, cholestyramin, hoặc colestipol để thúc đẩy thanh thải glycosid; dùng muối kali nếu có giảm kali huyết và giảm chức năng thận, nhưng không dùng nếu có tăng kali huyết hoặcблöc tim hoàn toàn, trừ khi những triệu chứng này có liên quan với nhịp tim nhanh trên thất. Những thuốc khác dùng điều trị loạn nhịp do ngộ độc digoxin là lidocain, procainamid, propranolol, và phenytoin. Tạo nhịp thất có thể tạm thời có tác dụng tốt trong trường hợp блöc tim nặng. Dùng một tác nhân chelat (ví dụ, EDTA), có tác dụng gắn kết calci, để điều trị loạn nhịp do ngộ độc digoxin, do giảm kali huyết, hoặc tăng calci huyết.

Khi quá liều digoxin đe dọa tính mạng, tiêm tĩnh mạch thuốc Fab miễn dịch kháng digoxin (từ cừu). Một lọ chứa 40 mg Fab miễn dịch với digoxin (từ cừu) có thể gắn kết khoảng 0,6 mg digoxin.

Thông tin qui chế

Digoxin 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

DigoxineQualy.

DIHYDROERGOTAMIN

Tên chung quốc tế: Dihydroergotamine.

Mã ATC: N02CA01.

Loại thuốc: Chóng đau nửa đầu/hủy giao cảm alpha (alpha-adrenolytic).

Dạng thuốc và hàm lượng

Dùng muối mesylat hoặc tartrat.

Viên nén 1 mg, 5 mg.

Viên nén giải phóng kéo dài 2 mg.

Nang giải phóng kéo dài 2,5 mg, 5 mg.

Dung dịch uống 2 mg/ml.

Dung dịch xịt mũi định liều 4 mg/ml; 0,5 mg/1 lần xịt.

Dung dịch tiêm 1 mg/ml, 2 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dihydroergotamin là ergotamin (alcaloid của nấm cựa gà) được hydro hóa, có tác dụng được lý phức tạp. Thuốc có ái lực với cả hai thụ thể alpha-adrenergic và thụ thể serotoninergic, do đó vừa có tác dụng kích thích (liều điều trị) vừa ức chế (liều cao).

Trong giảm huyết áp thể đứng, dihydroergotamin có tác dụng chọn lọc gây co mạch các mạch chứa (tĩnh mạch, tiêu tĩnh mạch) mà hầu như không có tác dụng đến các mạch cản (động mạch, tiêu động

mạch). Tăng trương lực tĩnh mạch dẫn tới phân phổi lại máu, do vậy sẽ ngăn tích máu quá nhiều ở tĩnh mạch.

Trong bệnh đau nửa đầu, lúc đầu, thuốc có tác dụng bù lại mức thiếu serotonin trong huyết tương. Sau đó, do kích thích tác dụng của serotonin nên đã chống lại mất trương lực của hệ mạch ngoài sọ, đặc biệt là hệ mạch cảnh đã bị giãn.

Dược động học

Sinh khả dụng của thuốc khi dùng đường uống rất thấp, khoảng 1%, do thuốc hấp thu không hoàn toàn từ đường tiêu hóa và bị chuyển hóa qua gan lần đầu rất mạnh. Sinh khả dụng theo đường xịt mũi là 43%. Nồng độ thuốc tối đa trong huyết tương đạt được khoảng 1 - 2 giờ sau khi uống, khoảng 30 phút sau khi tiêm bắp, khoảng 15 - 45 phút sau khi tiêm dưới da và khoảng 45 - 55 phút sau khi xịt mũi. Tác dụng chống đau nửa đầu xuất hiện khoảng 15 - 30 phút sau khi tiêm bắp và kéo dài khoảng 3 - 4 giờ.

Dihydroergotamin liên kết với protein huyết tương khoảng 90 - 95%. Thể tích phân bố biểu kiến khoảng 14,5 lít/kg.

Thuốc chuyển hóa chủ yếu qua gan (96 - 99%). Chất chuyển hóa chính là 8'-β-hydroxydihydroergotamin có hoạt tính và đạt nồng độ trong huyết tương cao hơn chất mẹ. Thuốc được thải trừ chủ yếu bằng đường mật vào phân, dưới dạng các chất chuyển hóa, khoảng 5 - 10% thải trừ qua nước tiểu. Độ thanh thải tổng cộng của thuốc là 1,5 lít/phút. Thuốc thải trừ theo 2 pha với nửa đời thải trừ lần lượt là 1 - 2 giờ và 22 - 32 giờ.

Chỉ định

Đau đầu do vận mạch:

Con đau nửa đầu (migraine) có hoặc không có triệu chứng báo trước ở người trưởng thành: Dùng theo đường tiêm hoặc xịt mũi cho những bệnh nhân bị con đau vừa và nặng mà điều trị bằng các thuốc giảm đau ngoại vi và giảm đau trung ương không có hiệu quả.

Con đau đầu kiệu cụm (cluster headache).

Hạ huyết áp tư thế.

Dự phòng huyết khối tắc tĩnh mạch: Dùng phối hợp với heparin liều thấp để ngăn ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi ở bệnh nhân phải phẫu thuật lớn ở bụng, lồng ngực, khung chậu hoặc thay thế khớp gối.

Chống chỉ định

Người bệnh quá mẫn với alcaloid nấm cựa gà. Người bị bệnh tim thiếu máu cục bộ (như đau thắt ngực, tiền sử bị nhồi máu cơ tim, đã từng bị thiếu máu cục bộ thoáng qua), co thắt động mạch vành (ví dụ như đau thắt ngực Prinzmetal), tăng huyết áp không kiểm soát được, bệnh động mạch ngoại vi, động mạch vành (đặc biệt cơn đau thắt ngực không ổn định), nhiễm khuẩn huyết, suy gan hoặc suy thận nặng, bệnh nhân sau khi phẫu thuật mạch. Chứng đau nửa đầu vùng nền não hoặc liệt nửa người.

Phụ nữ mang thai, phụ nữ cho con bú.

Chống chỉ định dùng phối hợp với các chất gây co mạch ngoại vi hoặc trung ương hoặc các thuốc ức chế mạnh cytochrome P₄₅₀ 3A4. Không sử dụng cho bệnh nhân điều trị bằng chất đồng vận thụ thể 5-HT1 (ví dụ sumatriptan) hoặc alcaloid nấm cựa gà (ví dụ ergotamin, methysergid) trong 24 giờ trước đó.

Bệnh nhân suy gan nặng hoặc suy thận nặng.

Thận trọng

Dihydroergotamin giống như alcaloid nấm cựa gà khác có thể gây co thắt mạch kể cả đau thắt ngực nhưng ít gấp hơn nhiều. Tác dụng này thường liên quan đến liều dùng. Tuy nhiên có một số người bệnh có thể nhạy cảm với thuốc.

Phản ứng co thắt mạch biểu thị ở co mạnh động mạch, sinh ra các dấu hiệu và triệu chứng của thiếu máu cục bộ mạch ngoại vi (ví dụ

đau cơ, mất cảm giác, lạnh đầu chi, xanh nhợt và tím ngón chân, tay), đau thắt ngực hoặc hội chứng bất thường như thiếu máu cục bộ mạc treo ruột. Vì co thắt mạch kéo dài có thể gây hoại tử hoặc chết, nếu có dấu hiệu và triệu chứng của co mạch phải ngừng tiêm thuốc ngay.

Chỉ nên dùng dihydroergotamin cho các loại đau nửa đầu do vận mạch; thuốc không có tác dụng trong các loại đau đầu khác và thuốc không có tính chất giảm đau. Khi dùng thuốc, người bệnh nên báo ngay bác sĩ điều trị khi có các dấu hiệu sau đây: Mất cảm giác hay đau nhói đầu ngón chân, tay, đau cơ cánh tay, cẳng chân, yếu cơ chi dưới, đau ngực, nhịp tim chậm hoặc nhanh nhất thời, sưng, ngứa. Không sử dụng dihydroergotamin để điều trị dự phòng đau nửa đầu. Hiệu quả và độ an toàn của thuốc ở trẻ em chưa được xác lập.

Thời kỳ mang thai

Một lượng nhỏ dihydroergotamin qua nhau thai. Thuốc gây co thắt tử cung, giảm lưu lượng máu cung cấp cho thai nhi, vì vậy không chỉ định cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc nấm cựa gà ức chế tiết prolactin. Dihydroergotamin bài tiết vào sữa mẹ, có thể gây nôn, ỉa chảy, mạch yếu, huyết áp không ổn định cho trẻ nhỏ, do vậy không được cho con bú trong khi dùng dihydroergotamin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Đau đầu.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Mạch ngoại vi: Chân bị chuột rút, đau nhức.

Tại chỗ đưa thuốc (dùng dạng xịt mũi): Kích ứng mũi họng (ngạt mũi, khô mũi, chảy nước mũi, mất cảm giác, chảy máu cam, cảm giác nhức nhối, đau, rối loạn vị giác).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Chóng mặt, lo âu, ra mồ hôi nhiều.

Tiêu hóa: Ỉa chảy.

Da: Ban, đỏ bừng.

Hô hấp: Khó thở.

Tuần hoàn: Co thắt mạch, tăng huyết áp.

Khác: Dị cảm, xơ hóa màng phổi và màng bụng (điều trị kéo dài).

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Nhồi máu cơ tim và tai biến mạch máu não.

Liều lượng và cách dùng

Đau đầu do vận mạch: Để có tác dụng tốt nhất trong đau đầu do vận mạch phải dùng thuốc ngay khi bắt đầu có triệu chứng đầu tiên rõ rệt (nghĩa là trong giai đoạn tiền triệu: nếu có một triệu chứng hoặc lúc bắt đầu cơn đau). Lượng thuốc cần dùng, tốc độ và mức độ giảm đau liên quan trực tiếp đến dùng thuốc sớm hay muộn. Sau khi dùng liều khởi đầu, người bệnh cần nằm nghỉ và thư giãn trong phòng tối, yên tĩnh.

Tiêm: Để điều trị cơn đau đầu cấp tính ở người lớn, tiêm bắp hoặc tiêm dưới da 1 mg, sau đó cách 1 giờ tiêm 1 mg cho đến khi cơn đau thuyên giảm hoặc tổng liều dùng là 3 mg trong 24 giờ. Nếu muốn có tác dụng nhanh hơn, có thể tiêm tĩnh mạch: tiêm chậm 1 mg trong 3 - 4 phút, 1 giờ sau tiêm thêm 1 mg nếu cần. Liều tiêm tĩnh mạch không được vượt quá 2 mg trong 24 giờ, và không được dùng lại trong vòng 4 ngày. Tổng liều dùng theo đường tiêm mỗi tuần không quá 6 mg.

Xịt mũi: Để điều trị cơn đau đầu cấp tính ở người lớn, khởi đầu với liều 0,5 mg, ứng với một lần xịt vào mỗi lỗ mũi, lặp lại sau 15 phút để tổng liều dùng là 2 mg. Liều dùng theo đường xịt mũi cho một cơn đau cấp không được vượt quá 2 mg. Không dùng thuốc dài ngày theo đường dùng này.

Hạ huyết áp tư thế:

Tiêm: Tiêm tĩnh mạch 10 microgam/kg/ngày hoặc tiêm bắp 0,5 - 1 mg/ngày.

Uống: Liều thông thường là 10 mg/ngày, chia làm nhiều lần, uống ngay trước bữa ăn. Có thể dùng tối 40 - 60 mg/ngày.

Dự phòng huyết khối tắc tĩnh mạch:

Dùng liều 500 microgam, phối hợp với heparin 5 000 đơn vị, cả hai tiêm dưới da 2 giờ trước khi tiến hành phẫu thuật. Sau đó cứ mỗi 8 đến 12 giờ tiêm một lần, trong 5 đến 7 ngày tùy thuộc vào nguy cơ sinh huyết khối.

Tương tác thuốc

Các thuốc ảnh hưởng tới chuyển hóa của enzym gan: Các thuốc ức chế cytochrom P₄₅₀ (CYP) 3A4 như thuốc ức chế protease và các kháng sinh macrolid làm giảm hoạt tính chuyển hóa của các enzym gan. Dihydroergotamin chuyển hóa kém nên tích tụ lại trong cơ thể làm tăng tác dụng co mạch. Chống chỉ định dùng đồng thời dihydroergotamin với các thuốc này. Spiramycin và midecamycin bình thường không gây tương tác này.

Thuốc co mạch ngoại vi: Tương tác được lực học, hiệp đồng làm tăng huyết áp quá mức. Vì vậy, chống chỉ định dùng đồng thời dihydroergotamin với các thuốc co mạch hoặc thuốc cường giao cảm.

Sumatriptan và các thuốc khác nhóm triptan: Tương tác được lực học, hiệp đồng tác dụng làm co mạch. Vì vậy chống chỉ định dùng thuốc nhóm triptan cho các bệnh nhân có sử dụng dihydroergotamin trong vòng 24 giờ trước đó.

Alcaloid nấm cựa gà (ergotamin, methysergid): Làm tăng nguy cơ co thắt các động mạch chủ yếu ở một số người bệnh. Vì vậy chống chỉ định dùng các thuốc này cho những bệnh nhân có sử dụng dihydroergotamin trong vòng 24 giờ trước đó.

Thuốc chẹn beta giao cảm: Alcaloid nấm cựa gà gây co mạch. Thuốc chẹn beta phong bế giao cảm beta 2 cũng gây co mạch và làm giảm lưu lượng máu do giảm lưu lượng tim.

Nicotin: Nicotin có thể gây co mạch ở một số người bệnh, làm tăng tác dụng gây thiếu máu cục bộ của alcaloid nấm cựa gà.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ nút kín. Tránh ánh sáng và nóng. Tốt nhất bảo quản dưới 25 °C, không để trong tủ lạnh hoặc đông lạnh. Nếu dung dịch chuyển màu không được dùng.

Quá liều và xử trí

Cho tới nay chưa có thông báo nào về quá liều cấp với thuốc này. Vì có nguy cơ co mạch, nên tránh tiêm dihydroergotamin quá liều khuyến cáo. Quá liều có thể gây các dấu hiệu và triệu chứng nhiễm độc nấm cựa gà: mắt cảm giác, đau nhói, đau và xanh tím dầu chi kèm theo mắt mạch hoặc mạch đập yếu; khó thở, tăng và/hoặc giảm huyết áp, lú lẫn, mê sảng, co giật và hôn mê; buồn nôn, nôn có mức độ và đau bụng.

Điều trị gồm có ngừng thuốc, đắp nóng tại vùng bị tổn thương, cho thuốc giãn mạch (natri nitroprussiat hoặc phentolamin) và chăm sóc để phòng ngừa tổn thương mô.

Nghiên và lệ thuốc thuốc: Hiện nay chưa có số liệu chứng tỏ có nghiên và lệ thuốc tâm lý với dihydroergotamin. Vì tính chất mạn tính của đau đầu vận mạch, cần khuyên người bệnh không được dùng quá liều khuyến cáo.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Timmak.

DILOXANID

Tên chung quốc tế: Diloxanide.

Mã ATC: P01AC01.

Loại thuốc: Thuốc diệt amip/chống nguyên sinh động vật.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 500 mg diloxanid furoat.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Diloxanid là một dẫn chất của dicloroacetamid, có tác dụng chống động vật nguyên sinh, được sử dụng để điều trị nhiễm *Entamoeba histolytica* không có triệu chứng và một số động vật nguyên sinh khác. Thuốc có tác dụng chủ yếu diệt amip trong lòng ruột và được dùng để điều trị bệnh amip ở ruột. Thuốc được sử dụng đơn thuần ở người nhiễm amip thể kén không triệu chứng hoặc được dùng sau khi sử dụng thuốc diệt amip ở mõi như metronidazol ở những bệnh nhân nhiễm amip có triệu chứng.

Diloxanid furoat là một tiền dược, bị thủy phân trong hệ tiêu hóa trước khi hấp thụ trong ruột thành diloxanid có hoạt tính và acid furoic. Cơ chế tác dụng của diloxanid còn chưa biết rõ. Thuốc diệt các thể tự dưỡng của *E. histolytica* để trở thành kén. Các kén này được bài tiết ra phân ở người nhiễm amip không triệu chứng.

Thuốc được chọn để điều trị lỵ amip không có triệu chứng lâm sàng với xét nghiệm có kén của *Entamoeba histolytica* ở trong phân, trong trường hợp này metronidazol hoặc tinidazol ít tác dụng. Diloxanid furoat được dùng đơn độc với một剂量 điều trị khoảng 10 ngày đối với bệnh mạn tính hoặc sau khi điều trị với metronidazol hoặc tinidazol đối với trường hợp cấp tính.

Diloxanid furoat không có tác dụng chống amip ở ngoài ruột (gan, lách, phổi) nhưng để kết quả điều trị được triệt để trên toàn thân, nên cho người bệnh dùng 10 ngày diloxanid sau khi điều trị với metronidazol hoặc tinidazol nhằm tiêu diệt hoàn toàn amip trong ruột.

Dược động học

Diloxanid furoat hấp thu chậm qua đường tiêu hóa, do đó có thể đạt được một nồng độ thuốc đáng ở ổng ruột trong một thời gian dài. Tuy vậy, diloxanid ở dạng tự do được hấp thu nhanh và có sinh khả dụng khoảng 90%.

Sinh chuyển hóa: Diloxanid furoat bị thủy phân mạnh thành diloxanid và acid furoic ở ổng ruột trước khi được hấp thu. Diloxanid được hấp thu liên hợp mạnh với acid glucuronic; dạng liên hợp này không có hoạt tính. 99% diloxanid trở thành dạng glucuronid và 1% dưới dạng diloxanid tự do trong máu.

Thời gian đạt được nồng độ đỉnh là khoảng 2 giờ sau khi uống.

Thời gian tác dụng khoảng 6 giờ.

Thải trừ: Qua thận: Khoảng 90% diloxanid đào thải nhanh qua nước tiểu dưới dạng glucuronid. Qua phân khoảng 10% dưới dạng diloxanid.

Chỉ định

Diloxanid là thuốc trị amip tác dụng chính trong lòng ruột, thuốc được chọn để điều trị lỵ amip đã chuyển sang thể kén và không có triệu chứng lâm sàng.

Thuốc cũng được dùng đồng thời hoặc sau khi đã điều trị bằng metronidazol hoặc tinidazol đối với nhiễm amip cấp (diệt amip thể hoạt động ở trong ruột hoặc thể ngoài ruột).

Chống chỉ định

Chống chỉ định cho người bệnh mẫn cảm với thuốc hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Thận trọng ở người mang thai và cho con bú. Tránh dùng quá liều.

Thời kỳ mang thai

Chưa có đủ thông tin về độ an toàn khi dùng diloxanid cho người mang thai. Không dùng thuốc này cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có đủ thông tin về độ an toàn khi dùng diloxanid cho người đang cho con bú. Không dùng thuốc này cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR có thể gặp tùy theo từng người. Đầy hơi là ADR phổ biến nhất trong khi điều trị với diloxanid. Đôi khi cũng xảy ra tác dụng phụ như nôn, ngứa và mày đay.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Đầy hơi (khoảng 87%), chán ăn (3%), nôn (6%), ỉa chảy (2%), co cứng bụng (2%).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh trung ương: Nhức đầu, ngủ lịm, chóng mặt, hoa mắt.

Mắt: Nhìn đôi (song thị).

Thần kinh ngoại vi: Dị cảm.

Liều lượng và cách dùng**Cách dùng:**

Diloxanid furoat chỉ dùng đường uống. Liều được biểu thị theo miligam diloxanid furoat.

Liều lượng:

Điều trị nhiễm amip mạn tính (người bệnh mang kén amip không triệu chứng):

Người lớn: 500 mg/lần, ngày uống 3 lần, uống trong 10 ngày. Nếu cần, điều trị có thể kéo dài đến 20 ngày.

Trẻ em cân nặng trên 25 kg: 20 mg/kg/ngày, chia làm 3 lần, uống trong 10 ngày.

Điều trị nhiễm amip cấp: Cần điều trị bằng metronidazol hoặc tinidazol trước, sau đó tiếp theo bằng diloxanid furoat, liều như trên. Được thử Anh cho trẻ em (BNFC 2011 - 2012) gợi ý có thể dùng cho trẻ từ 1 tháng tuổi đến 12 năm tuổi với liều 6,6 mg/kg /lần, ngày uống 3 lần, trong 10 ngày; trẻ em từ 12 - 18 tuổi: Uống 500 mg/lần, ngày uống 3 lần, trong 10 ngày.

Thuốc hiện chưa được dùng phổ biến ở Việt Nam nên chưa có kinh nghiệm dùng cho trẻ em.

Thuốc hiện nay không còn sử dụng tại Hoa Kỳ. Thuốc vẫn được dùng ở Ấn Độ và nhiều nước khác.

Tương tác thuốc

Chưa thấy có thông báo về tương tác có hại của thuốc.

Diloxanid furoat thường dùng phối hợp với một thuốc diệt amip thích hợp, có tác dụng trên toàn cơ thể hoặc có tác dụng hỗn hợp (vừa tác dụng tại chỗ ở ruột, vừa tác dụng trên toàn cơ thể) như metronidazol, tinidazol, dehydroemetin, để đảm bảo điều trị được bệnh amip ở ngoài ruột.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng. Tránh ẩm và tránh ánh sáng.

Thông tin qui chế

Diloxanid furoat 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.

DILTIAZEM

Tên chung quốc tế: Diltiazem.

Mã ATC: C08DB01.

Loại thuốc: Thuốc đối kháng (chẹn) calci, trị đau thắt ngực và tăng huyết áp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén diltiazem hydrochlorid 60 mg.

Nang diltiazem hydrochlorid 60 mg, 90 mg, 120 mg, 180 mg, 240 mg, 300 mg.

Viên nén giải phóng chậm diltiazem hydrochlorid 60 mg, 90 mg và 120 mg.

Thuốc tiêm 25 mg; thuốc dùng đường truyền tĩnh mạch 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Diltiazem là một thuốc benzothiazepin chẹn calci, không thuộc nhóm dihydropyridin. Tác dụng dược lý chủ yếu của diltiazem là ức chế dòng đi vào của ion calci ở ngoài tế bào đi qua màng tế bào cơ tim và cơ trơn mạch máu mà không làm thay đổi nồng độ calci trong huyết thanh. Do "chẹn" lối vào của calci thông qua kênh calci ở cả hai cơ trơn mạch máu và cơ tim, diltiazem đã ức chế quá trình co bóp của các cơ này và làm giãn mạch ngoại biên và động mạch vành, đồng thời làm giảm ít tính co của cơ tim. Nhưng đặc tính giãn mạch của diltiazem không mạnh bằng nifedipin thuộc nhóm chẹn calci dihydropyridin. Không giống nifedipin, diltiazem ức chế hệ thống dẫn truyền tim, tác động chủ yếu vào nút nhĩ - thất và một phần nào đến nút xoang. Thuốc làm giãn mạch ngoại biên và động mạch vành, nên làm cơ tim giảm nhu cầu tiêu thụ oxy, giảm co bóp và làm giảm huyết áp. Các tác dụng dược lý phối hợp đó có lợi và làm cho thuốc này có hiệu quả như các thuốc chẹn beta trong điều trị đau thắt ngực và tăng huyết áp. Thuốc này được chỉ định khi các thuốc chẹn beta có chống chỉ định, kém dung nạp hoặc không hiệu quả. Do diltiazem có tác dụng ức chế dẫn truyền ở nút nhĩ - thất nên diltiazem còn được chỉ định điều trị một số loạn nhịp tim. Diltiazem thuộc nhóm IV thuốc chống loạn nhịp.

Dược động học:

Diltiazem được dùng dưới dạng muối hydrochlorid. Dược động học của diltiazem biến thiên rất nhiều giữa những người dùng thuốc.

Hấp thu: Sau khi uống viên nén thông thường, khoảng 80% liều uống được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Chỉ khoảng 40% liều uống tới được tuần hoàn toàn thân dưới dạng thuốc không đổi vì diltiazem đã qua chuyển hóa ban đầu rất mạnh ở gan. Sinh khả dụng khi uống và nồng độ thuốc trung bình trong huyết tương ở trạng thái ổn định tương đương sau khi uống nang giải phóng chậm 120 mg ngày uống 2 lần hoặc viên nén 60 mg ngày uống 4 lần. Tuy vậy, nồng độ đỉnh trong huyết tương ở trạng thái ổn định thấp hơn và thời gian đạt được nồng độ đỉnh dài hơn khi dùng nang giải phóng chậm. Thức ăn không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu của nang giải phóng chậm; tuy nhiên, tốc độ hấp thu có thể tăng nếu uống nang giải phóng chậm vào bữa ăn có nhiều mỡ. Ở người cao tuổi khỏe mạnh (65 - 77 tuổi) khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch diltiazem, AUC trung bình của thuốc tăng khoảng 50% so với người trẻ trưởng thành; sự tăng này được cho là do đào thải chậm hơn ở người cao tuổi. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh thường đạt được trong vòng 2 - 3 giờ sau khi uống viên nén và 4 - 11 giờ sau khi uống nang giải phóng chậm. Ở người trưởng thành khỏe mạnh, nếu tiêm tĩnh mạch trực tiếp trong 3 phút một liều duy nhất 10 hoặc 15 mg diltiazem hydrochlorid, nồng độ trung bình trong huyết tương tương ứng là 104 hoặc 492 nanogam/ml. Sau khi truyền tĩnh mạch liên tục 10 hoặc 15 mg/giờ diltiazem, nồng độ đỉnh trong huyết tương trung bình tương ứng là 242 hoặc 470 nanogam/ml ở người bị flutter nhĩ/rung nhĩ và 170 hoặc 270 nanogam/ml ở người trưởng thành khỏe mạnh. Sau khi truyền tĩnh mạch liên tục với tốc độ 10 mg/giờ ở người khỏe mạnh, nồng độ diltiazem ổn định trong huyết tương trung bình khoảng 160 nanogam/ml.

Nồng độ 50 - 200 nanogam/ml trong huyết tương có tác dụng chống đau thắt ngực. Nang giải phóng chậm uống 1 lần/ngày kiểm soát được huyết áp trong 24 giờ. Khi truyền tĩnh mạch liên tục, nồng độ

diltiazem trong huyết tương cần thiết ở khoảng 80 - 300 nanogam/ml để làm giảm tần số tim đập khoảng 20 - 40% ở người bị flutter hoặc rung nhĩ; giảm tần số tim đập có khuynh hướng tương quan với nồng độ thuốc trong huyết tương ở các bệnh nhân đó nhưng không thấy ở người khỏe mạnh. Sau khi tiêm trực tiếp tĩnh mạch 1 hoặc 2 lần, tần số tim đập thường giảm trong vòng 3 phút và thường đạt mức tối đa trong vòng 2 - 7 phút và kéo dài trong 1 - 3 giờ; huyết áp giảm trong vòng 2 phút, đạt mức tối đa trong vòng 2 - 11 phút.

Huyết áp nếu giảm thường ít kéo dài, nhưng có thể tới 1 - 3 giờ; tác dụng lên nút nhĩ - thất thường xuất hiện vài phút sau khi bắt đầu tiêm truyền tĩnh mạch liên tục và có thể kéo dài trong 0,5 - 10 giờ.

Phân bố: Diltiazem ura mờ và có thể tích phân bố cao khoảng từ 3 - 8 lít/kg. Diltiazem được phân bố nhanh và rộng khắp vào các mô trong cơ thể. Nồng độ thuốc trong sữa mẹ xấp xỉ nồng độ thuốc trong huyết thanh mẹ. Khoảng 70 - 85% gắn vào protein huyết tương, nhưng chỉ có 30 - 40% gắn vào albumin.

Đào thải: Diltiazem chuyển hóa nhanh và chủ yếu ở gan thành một vài chất chuyển hóa có hoạt tính là N-monodesmethyl và desacetyl diltiazem, đều có tác dụng làm giãn động mạch vành khoảng 25 - 50% so với tác dụng của diltiazem hydrochlorid và thành ít nhất 5 chất chuyển hóa không có hoạt tính, chủ yếu thông qua CYP3A4. Thuốc được chuyển hóa chậm ở những người bị suy gan, những chất chuyển hóa thường ở dạng liên hợp glucuronid và sulfat.

Diltiazem được thải trừ chủ yếu vào nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa và 2 - 4% liều dưới dạng không biến đổi; số còn lại thải trừ qua phân. Nửa đời thải trừ của diltiazem trung bình khoảng 6 - 8 giờ nhưng có thể dao động từ 2 - 11 giờ. Mặc dù nửa đời thải trừ của thuốc không thay đổi khi dùng nhắc lại, vẫn có một lượng nhỏ diltiazem cũng như chất chuyển hóa desacetyl diltiazem được tích lũy trong huyết tương.

Ở người cao tuổi, nồng độ trong huyết tương cao hơn ở người trẻ, nhưng không có những thay đổi lớn về dược động học của diltiazem. Nồng độ trong huyết tương có xu hướng cao hơn ở những người xơ gan do giảm chuyển hóa oxy hóa. Với người suy thận, không cần phải điều chỉnh liều vì dược động học không thay đổi.

Chỉ định

Điều trị và dự phòng cơn đau thắt ngực, kể cả đau thắt ngực Prinzmetal, đau thắt ngực do bệnh động mạch vành mạn tính (stable angina), đau thắt ngực do suy mạch vành cấp, ST không chênh lên (unstable angina) khi đã dùng các thuốc chẹn beta và nitrat dù liều nhưng không đỡ, hoặc không dung nạp, hoặc có chống chỉ định và khi người bệnh không có suy thất trái nặng, phù phổi hoặc các chống chỉ định khác của diltiazem.

Điều trị tăng huyết áp nhẹ và vừa (dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp khác và chỉ dùng loại uống giải phóng chậm), đặc biệt tăng huyết áp có nguy cơ cao bị bệnh mạch vành, kể cả người đái tháo đường.

Nhip nhanh trên thất (dùng diltiazem tĩnh mạch), để chuyển nhanh sang nhip xoang ở người bệnh có cơn nhip nhanh kịch phát trên thất (thí dụ kết hợp với hội chứng Wolff-Parkinson-White hoặc hội chứng Lown-Ganong-Levine) khi nhip tim không đáp ứng với thao tác kích thích dây thần kinh phế vị hoặc adenosin. Kiểm soát tạm thời tần số nhanh của thất trong flutter hoặc rung nhĩ khi không có chống chỉ định.

Chống chỉ định

Hội chứng suy nút xoang (trừ khi đã đặt máy tạo nhịp thất).

Blöc nhĩ thất độ 2 và độ 3 (trừ khi đã đặt máy tạo nhịp thất).

Giảm huyết áp nặng (huyết áp tâm thu < 90 mmHg).

Dùng thuốc uống cho người bị nhồi máu cơ tim cấp có sung huyết

phổi trên X-quang phổi.

Mẫn cảm với diltiazem.

Suy thất trái nặng kèm theo sung huyết phổi. Nhịp tim chậm < 50/phút. Chống chỉ định tiêm tĩnh mạch: Khi bị sốc tim, nhịp nhanh thất, flutter nhĩ hoặc rung nhĩ có đường dẫn truyền phụ (thí dụ kèm hội chứng Wolff-Parkinson-White hoặc hội chứng Lown-Ganong-Levine) hoặc đồng thời hoặc vừa mới (trong vòng vài giờ) tiêm tĩnh mạch chẹn beta.

Thận trọng

Phải thận trọng khi tiêm tĩnh mạch lần đầu. Phải giám sát đái tháo đường, huyết áp và có đầy đủ phương tiện hồi sức sẵn sàng vì diltiazem làm giảm sức cản thành mạch ngoại biên nên có thể gây giảm huyết áp.

Phải thận trọng khi dùng diltiazem vì có tiềm năng gây chậm nhịp tim bất thường, nhất là ở người suy nút xoang hoặc blöc nhĩ - thất độ 2 và độ 3. Nhà sản xuất cho biết diltiazem hiếm gây blöc nhĩ thất độ 2 và 3. Nếu thấy xuất hiện blöc nhĩ thất độ cao ở người có nhịp xoang, phải ngừng ngay diltiazem tiêm tĩnh mạch và điều trị thích hợp.

Phải dùng thận trọng diltiazem cho người bị suy tim sung huyết, nhất là khi dùng đồng thời với thuốc chẹn beta hoặc digoxin vì diltiazem có thể thúc đẩy hoặc làm nặng suy tim. Bao giờ cũng phải kiểm tra xem có phù ngoại biên trong khi điều trị vì có thể là dấu hiệu của suy chức năng thất trái do thuốc.

Phải theo dõi các test chức năng gan AST (SGOT), ALT (SGPT), LDH, phosphatase kiềm và các dấu hiệu của tổn thương gan, thường xuất hiện sớm trong 1 - 8 tuần điều trị nhưng hồi phục sau khi ngừng điều trị.

Trong khi điều trị bằng diltiazem tĩnh mạch cơn nhanh kịch phát trên thất, có thể xuất hiện ngoại tâm thu thất nhưng không có ý nghĩa lâm sàng và sẽ hết.

Thời kỳ mang thai

Diltiazem có thể gây quái thai ở động vật thí nghiệm, tuy chưa có kinh nghiệm nào trên người mang thai, nhưng nói chung chống chỉ định đối với người mang thai hoặc nghi có thai.

Thời kỳ cho con bú

Diltiazem bài tiết qua sữa mẹ và chưa biết được ảnh hưởng có thể xảy ra với trẻ còn bú, do đó không nên cho con bú trong thời gian dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Với liều điều trị, diltiazem thường dung nạp tốt. Các tai biến nghiêm trọng đòi hỏi phải ngừng hoặc điều chỉnh liều hiêm có; tuy vậy, khoảng 1% người bệnh phải ngừng thuốc vì các rối loạn tiêu hóa, phát ban ở da, và tim đập chậm.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Phù蜃 chân, đau đầu, chóng mặt, ngủ gà.

Tuần hoàn: Blöc nhĩ thất độ 1.

Tiêu hóa: Buồn nôn, táo bón.

Da: Ngứa ngáy, ngoại ban.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Nhip tim chậm, mày đay.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Ban ở mặt với cảm giác nóng bức.

Tuần hoàn: Blöc nhĩ thất độ 2 và 3, ngứa xoang, đau thắt ngực tăng thêm, đánh trống ngực, tụt huyết áp, tim đập nhanh, ngoại tâm thu.

Tiêu hóa: Phì lợi, viêm gan.

Da: Ban đỏ đa dạng, phù Quincke.

Cơ xương khớp: Đau cơ, đau khớp.

Thần kinh: Lú lẫn hoặc mất ngủ.

Ban do quá mẫn cảm, thường nhẹ và thoáng qua nhưng một số ít trường hợp có thể bị ban da dạng, viêm da tróc vảy. Tăng men gan thoáng qua và viêm gan.

Diltiazem cũng gây suy tim sung huyết, đòi hỏi chăm sóc kỹ người bệnh khi có suy chức năng thất trái.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trong một số ít trường hợp có thể thấy tăng một số enzym gan (SGOT, SGPT, gamma GT, LDH) và phosphatase kiềm với triệu chứng tương tự viêm gan cấp. Vì thế cần phải theo dõi các thông số về gan đều đặn. Đặc biệt khi dùng liều cao và/hoặc có tiền sử bệnh tim, nhịp chậm, rối loạn dẫn truyền (block xoang nhĩ hoặc nhĩ thất), hạ huyết áp, đánh trống ngực và suy tim có thể xảy ra. Thầy thuốc cần theo dõi thường xuyên, xử lý tùy theo triệu chứng (xem mục Quá liều và xử trí).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Diltiazem có thể uống, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm truyền tĩnh mạch.

Uống: Viên nén, uống ngày 3 - 4 lần trước khi ăn và lúc đi ngủ. Nang giải phóng chậm: Uống theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Viên nén giải phóng chậm: Ngày uống 1 lần, bất cứ lúc nào.

Tiêm tĩnh mạch: Phải theo dõi liên tục đái tháo đường và huyết áp trong khi tiêm. Hoàn nguyên theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Dung dịch tiêm chứa 5 mg/ml. Thời gian tiêm: 2 phút.

Tiêm truyền tĩnh mạch: Hoàn nguyên theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Pha loãng dung dịch tiêm chứa 5 mg/ml hoặc bột đã hoàn nguyên vào dung dịch thích ứng (thí dụ, dung dịch natri clorid 0,9%, dextrose 5% hoặc dung dịch dextrose 5% và natri clorid 0,45%). Pha 25, 50 hoặc 50 ml dung dịch tiêm chứa 5 mg/ml diltiazem hydroclorid vào 100, 250 hoặc 500 ml dung dịch thích ứng để có nồng độ diltiazem hydroclorid cuối cùng tương ứng 1, 0,83 hoặc 0,45 mg/ml.

Liều lượng:

Có nhiều dạng thuốc khác nhau nên liều lượng phụ thuộc vào dạng thuốc đã dùng.

Người lớn:

Dau thắt ngực typ Prinzmetal: Viên nén, lúc đầu 30 mg/lần, ngày uống 4 lần. Tăng dần liều cách nhau 1 - 2 ngày cho tới khi đạt được kết quả tối ưu. Liều duy trì thông thường: 180 - 360 mg/ngày. Sau khi đã kiểm soát được bệnh, phải giảm liều đến mức thấp nhất có hiệu quả. Người cao tuổi, liều có thể thấp hơn. Nhà sản xuất khuyến cáo phải dùng cẩn thận vì người bệnh thường có chức năng gan, thận, tim suy giảm đồng thời còn có thể có bệnh kèm theo. Nang giải phóng chậm: Uống lúc đầu 120 hoặc 180 mg, ngày uống 1 lần. Tùy theo đáp ứng của từng người bệnh, nếu cần phải tăng liều, phải sau 7 - 14 ngày.

Dau thắt ngực do bệnh động mạch vành mạn tính (chronic stable angina): Viên nén thông thường: Uống lúc đầu 30 mg/lần, 4 lần mỗi ngày. Cách 1 hoặc 2 ngày, tăng liều dần cho tới khi đạt được kết quả mong muốn. Liều duy trì hàng ngày: 180 - 360 mg. Giảm tới liều thấp nhất có kết quả. Nang giải phóng chậm: Uống lúc đầu 120 hoặc 120 - 180 mg, 1 lần mỗi ngày.

Tùy theo từng người bệnh, nếu cần phải tăng liều, tăng sau 7 - 14 ngày. Viên nén giải phóng chậm: Uống lúc đầu 180 mg, 1 lần mỗi ngày. Điều chỉnh liều nếu cần sau 7 - 14 ngày.

Tăng huyết áp: Nang giải phóng chậm: Huyết áp giảm tối đa trong vòng 14 ngày. Uống 180 - 240 mg, 1 lần mỗi ngày. Liều duy trì thông thường hàng ngày: 120 - 540 mg tùy theo nhà sản xuất. Viên nén giải phóng chậm: Uống lúc đầu 180 - 240 mg mỗi ngày; một số trường hợp đáp ứng với liều thấp hơn. Liều duy trì thông thường hàng ngày: 180 - 540 mg mỗi ngày. Viên nén thông thường: Uống lúc đầu 30 mg/lần, ngày uống

3 lần; có thể tăng tối đa 360 mg mỗi ngày chia thành 3 - 4 liều nhỏ. Nhưng không khuyến cáo dùng viên nén tác dụng nhanh để điều trị tăng huyết áp vì sợ giống tác dụng nhanh của nifedipin. Nhịp nhanh trên thất: Nhịp nhanh kịch phát trên thất, nhịp nhanh bộ nối (Junctional tachycardia), nhịp nhanh lạc chỗ, nhịp nhanh nhĩ nhiều ô: Tiêm tĩnh mạch lúc đầu 15 - 20 mg (hoặc 0,25 mg/kg) trong 2 phút. Nếu đáp ứng không thỏa đáng (nghĩa là không chuyển sang nhịp xoang bình thường), và nếu người bệnh dung nạp được thuốc, cho 1 liều thứ hai 20 - 25 mg (hoặc 0,35 mg/kg) sau liều ban đầu 15 phút. Liều cao hơn cũng không cho kết quả tốt hơn. Liều tiêm truyền tĩnh mạch duy trì thông thường là 5 - 15 mg/giờ, điều chỉnh liều dựa theo tần số tim đập. Người bệnh nhẹ cần phải tính liều theo trọng lượng cơ thể.

Kiểm soát tần số thất trong flutter nhĩ hoặc rung nhĩ: Tiêm trực tiếp tĩnh mạch lúc đầu 15 - 20 mg (hoặc 0,25 mg/kg) trong 2 phút. Nếu đáp ứng không thỏa đáng (nghĩa là chưa giảm được tần số thất như mong muốn) và nếu bệnh nhân dung nạp được thuốc, cho liều thứ hai, 20 - 25 mg (hoặc 0,35 mg/kg) trong 2 phút, sau 15 phút liều đầu tiên. Liều tiêm truyền duy trì ban đầu thực hiện với tốc độ 10 mg/giờ (dao động 5 - 15 mg/giờ). Tốc độ và thời gian truyền phải điều chỉnh cẩn thận tùy theo dung nạp của người bệnh (thí dụ như giảm huyết áp) và đáp ứng (thí dụ như giảm tần số tim đập). Truyền tĩnh mạch có thể tới 24 giờ.

Nên giảm liều ở người cao tuổi, hoặc người bệnh suy gan và/hoặc suy thận; đặc biệt, không tăng liều ở những người bệnh nhịp chậm dưới 50 nhịp/phút.

Tương tác thuốc

Thuốc chống loạn nhịp: Diltiazem có đặc tính chống loạn nhịp, do đó không nên dùng phối hợp với thuốc chống loạn nhịp khác vì chúng làm tăng các tác dụng ngoại ý trên tim do phối hợp tác dụng. Khi dùng phối hợp diltiazem với carbamazepin, ciclosporin, atanazavir: Có thể tăng nồng độ diltiazem trong huyết tương và có tác dụng cộng trên kéo dài khoảng PR. Phải thận trọng khi phối hợp. Giảm liều diltiazem khoảng 50% và theo dõi đái tháo đường. **Benzodiazepin (như midazolam, triazolam):** Nồng độ benzodiazepin có thể tăng trong huyết tương làm tăng các tác dụng phụ (như ngủ nhiều, ức chế hô hấp). Buspiron: Tăng nồng độ buspiron trong huyết tương. Có thể phải điều chỉnh liều buspiron dựa trên đánh giá lâm sàng. Có tiềm năng làm tăng tác dụng và độc tính của buspiron. **Carbamazepin:** Diltiazem làm tăng nồng độ carbamazepin trong huyết tương và tăng độc tính của carbamazepin (như chóng mặt, nhìn đôi, buồn nôn, chán ăn mất đi tiêu hóa, trầm cảm, ảo giác, v.v...). Nồng độ carbamazepin có thể tăng 40 - 70%. Tránh dùng phối hợp 2 thuốc đó nếu có thể.

Cyclosporin: Diltiazem làm tăng nồng độ cyclosporin trong máu, do đó làm tăng độc tính với thận. Diltiazem có thể ngăn cản chuyển hoá của cyclosporin do ức chế CYP3A4. Khi phối hợp, cần thận trọng điều chỉnh liều cyclosporin.

Digoxin: Nồng độ digoxin có thể tăng trong huyết tương, tuy vậy ý kiến chưa thống nhất. Có tiềm năng tác dụng cộng dồn với dẫn truyền tim (kéo dài dẫn truyền trong nút nhĩ thất).

Thuốc đối kháng thụ thể H₂ (cimetidin, ranitidin): Khi sử dụng cimetidin đồng thời với diltiazem, có thể làm tăng nồng độ của diltiazem trong máu khoảng 58%. Phối hợp với ranitidin, một số thông số được động của diltiazem thay đổi ít. Cimetidin và ranitidin làm tăng nồng độ đỉnh của deacetyldiltiazem trong huyết tương tương ứng khoảng 65 và 60%. Khi phối hợp, phải theo dõi cẩn thận tác dụng của diltiazem để điều chỉnh liều nếu cần.

Thuốc ức chế HMG-CoA reductase (lovastatin, pravastatin): Khi phối hợp với lovastatin, nồng độ lovastatin tăng trong huyết tương. Khi phối hợp với pravastatin, không thấy tăng pravastatin

trong huyết tương. Phải giám sát biến hiện nhiễm độc lovastatin (như tiêu sợi cơ vân, viêm cơ).

Quinidin: Khi phối hợp 2 thuốc, có thể làm tăng AUC và nửa đời đào thải của quinidin vào khoảng 51 và 36% tương ứng. Khi phối hợp, phải theo dõi cẩn thận biến hiện nhiễm độc quinidin và nếu cần, phải điều chỉnh liều quinidin.

Rifampin: Rifampin làm giảm sinh khả dụng và tăng độ thanh thải của diltiazem sau khi uống thông qua cảm ứng CYP3A4, là enzym chịu trách nhiệm về chuyển hóa của diltiazem. Phối hợp 2 thuốc này làm giảm nồng độ diltiazem trong huyết tương tối mức không phát hiện được. Tránh phối hợp nếu có thể, nên thay thuốc khác.

Theophyllin: Diltiazem làm tăng nồng độ theophyllin trong máu.

Thuốc chẹn beta adrenergic: Phối hợp diltiazem hoặc một thuốc chẹn calci không thuộc nhóm dihydropyridin khác với các thuốc chẹn beta có thể có tác dụng cộng làm giảm co bóp cơ tim, tần số tim, và dẫn truyền nhĩ thất. Không tiêm tĩnh mạch diltiazem và tiêm tĩnh mạch thuốc chẹn beta cách nhau trong vòng vài giờ.

Tăng nồng độ propranolol hoặc metaproterenol khi phối hợp diltiazem với các thuốc này. Có thể cần phải điều chỉnh liều propranolol khi bắt đầu dùng hoặc ngừng diltiazem.

Thuốc gây mê: Có khả năng tăng ức chế co bóp cơ tim, tính dẫn truyền, tính tự động cũng như làm giãn mạch. Phải điều chỉnh liều cho mỗi thuốc. **Thuốc chẹn alpha:** Khi dùng đồng thời các thuốc chẹn thụ thể alpha với diltiazem (ví dụ prazosin) cần phải theo dõi chặt chẽ huyết áp động mạch, vì phối hợp 2 thuốc này có thể gây ra hiệp đồng tác dụng làm giảm huyết áp của người bệnh.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc diltiazem cần được bảo quản ở nhiệt độ dưới 30 °C, trong bao gói kín, tránh ẩm và ánh sáng.

Diltiazem hydrochlorid dạng tiêm trong lọ phải bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8 °C, không được làm đóng băng. Diltiazem hydrochlorid dạng tiêm có thể để ở nhiệt độ phòng tới 1 tháng, sau đó, phải loại bỏ. Diltiazem hydrochlorid bột để tiêm trong bơm tiêm dùng 1 lần phải bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Tránh không được làm đóng băng bột.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Hầu hết người bệnh uống diltiazem quá liều sẽ dẫn đến hạ huyết áp sau khoảng 8 giờ dùng thuốc. Nhịp tim chậm và блок nhĩ thất từ độ 1 chuyển sang độ 3, có thể dẫn đến ngừng tim. Nửa đời thải trừ của diltiazem sau khi dùng quá liều vào khoảng 5,5 đến 10,2 giờ.

Điều trị: Nếu người bệnh đến sớm: Cần rửa dạ dày và uống than hoạt đạm giảm khả năng hấp thu diltiazem.

Trong trường hợp hạ huyết áp có thể truyền dịch với một thuốc tăng huyết áp (như dopamin, levarterenol bitartrat, norepinephrin). Muối calci cũng có thể giúp ích trong điều trị giảm huyết áp và giải quyết một vài rối loạn tim mạch khác, tuy nhiên dùng muối calci để điều trị hạ huyết áp do quá liều diltiazem cho kết quả mâu thuẫn. Khi dùng muối calci tiêm tĩnh mạch, người bệnh phải được theo dõi calci huyết và nồng độ ion calci. Nếu có tim đậm chậm, hoặc блок nhĩ thất độ 2 hoặc độ 3, có thể tiêm tĩnh mạch atropin sulfat (0,6 - 1 mg). Nếu không đỡ, có thể thận trọng cho isoproterenol hydrochlorid. Nếu thất bại có thể phải đặt máy tạo nhịp tim. Các thuốc giống thần kinh giao cảm (như isoproterenol, dopamin, dobutamin) và thuốc lợi tiểu có thể dùng để điều trị suy tim. Diltiazem không bị loại bỏ bằng thải phân máu hoặc thải phân màng bụng.

Tương kỵ

Có tiềm năng tương kỵ với nhiều thuốc bao gồm: Acetazolamid, aciclovir, aminophyllin, ampicillin, ampicillin natri phối hợp với

sulbactam natri, cefamandol, ceferoperazol, diazepam, furosemid, heparin, hydrocortisone natri succinat, insulin thường, methylprednisolon natri succinat, mezlocilin, nafcillin, phenytoin, rifampin, và natri bicarbonat; tuy nhiên, nhà sản xuất cho rằng dung dịch đã hoàn nguyên diltiazem hydrochlorid trong bơm tiêm dùng 1 lần tương hợp với insulin (insulin thường; 100 đơn vị/ml), cần tham khảo chỉ dẫn của nhà sản xuất.

Thông tin qui chế

Diltiazem 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

Denazox; Eurozitum; Herbesser; Nocalzem; Tacalzem; Tildiem; Tilhasan 60; Tilhazem 60; YY Diltiazem Tab.

DIMENHYDRINAT

Tên chung quốc tế: Dimenhydrinate.

Mã ATC: R06AA02.

Loại thuốc: Thuốc kháng histamin (H1) gây ngủ, thế hệ thứ nhất.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén, viên nén bao phim: 25 mg, 50 mg.

Viên nén nhai: 25 mg, 50 mg.

Nang tác dụng kéo dài: 75 mg.

Dung dịch uống: 12,5 mg/5 ml, 15 mg/5 ml.

Sirô: 12,5 mg/5 ml, 15 mg/5 ml, 12,5 mg/4 ml.

Dung dịch tiêm: 10 mg/ml, 50 mg/ml.

Đạn đặt trực tràng: 25 mg, 75 mg, 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dimenhydrinat là một thuốc kháng histamin H₁ thế hệ thứ nhất, thuộc nhóm dẫn xuất ethanolamin có tác dụng gây ngủ và kháng muscarin mạnh. Thuốc tác dụng bằng cách cạnh tranh với histamin ở thụ thể H₁. Ngoài tác dụng kháng histamin, dimenhydrinat còn có tác dụng kháng cholinergic, chống nôn và tác dụng an thần mạnh. Dimenhydrinat được dùng chủ yếu làm thuốc dự phòng (có hiệu quả hơn), chống nôn khi say tàu xe và chống chóng mặt. Cơ chế của các tác dụng này chưa biết chính xác, nhưng có thể liên quan tới dimenhydrinat làm giảm kích thích tiền đình, tác động đầu tiên đến óc tai và khi dùng liều cao, tới các ống bán nguyệt của tai trong. Tác dụng chống nôn cũng có thể do tác động lên vùng nhận cảm hóa học (chemoreceptive trigger zone). Một số nhà nghiên cứu cho rằng dimenhydrinat ức chế acetylcholin là cơ chế tác dụng chính, vì kích thích acetylcholin ở hệ thống tiền đình và lưỡi có thể là nguyên nhân gây buồn nôn và nôn do say tàu xe.

Tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương giảm sau một vài ngày điều trị và hiệu quả chống nôn có thể giảm phần nào sau khi dùng kéo dài. Dimenhydrinat tuy là một kháng histamin nhưng chưa được đánh giá về tác dụng chống dị ứng.

Dược động học

Dimenhydrinat hấp thu tốt sau khi uống hoặc tiêm. Tác dụng chống nôn thường bắt đầu ngay sau tiêm tĩnh mạch, trong vòng 15 - 30 phút sau khi uống, 30 - 45 phút sau khi đặt trực tràng và 20 - 30 phút sau tiêm bắp. Thời gian tác dụng từ 3 - 6 giờ sau khi dùng thuốc. Có ít thông tin về phân bố và chuyển hóa của dimenhydrinat. Giống như các thuốc kháng histamin khác, thuốc có thể được phân bố rộng rãi vào các tổ chức trong cơ thể, qua được nhau thai, bị chuyển hóa ở gan và thải trừ qua nước tiểu. Một lượng nhỏ dimenhydrinat được phân bố vào sữa.

Chỉ định

Phòng và điều trị triệu chứng buồn nôn, nôn, chóng mặt khi say tàu xe. Điều trị triệu chứng nôn và chóng mặt trong bệnh Ménière và các rối loạn tiền đình khác.

Chống chỉ định

Quá mẫn với dimenhydrinat hoặc với các thuốc kháng histamin khác.

Glôcôm góc đóng.

Bí tiểu tiện liên quan đến bệnh lý ở niệu đạo - tuyến tiền liệt.

Trẻ em dưới 2 tuổi.

Thận trọng

Cần báo trước cho người bệnh phải thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc vì dimenhydrinat có tác dụng gây buồn ngủ nên làm giảm sự tỉnh táo.

Tránh dùng thuốc cùng rượu hoặc các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác vì làm tăng tác dụng buồn ngủ.

Do tác dụng kháng cholinergic của thuốc, phải cẩn nhắc kỹ trước khi dùng ở người táo bón mạn (nguy cơ liệt ruột), tắc bàng quang, phì đại tuyến tiền liệt vì làm nặng thêm tình trạng bệnh.

Tác dụng chống nôn của dimenhydrinat có thể gây trở ngại cho chẩn đoán viêm ruột thừa và che đậy các dấu hiệu nhiễm độc khi dùng quá liều các thuốc khác.

Thuốc có thể che lấp các triệu chứng độc đối với thính giác, do đó phải thận trọng ở những người bệnh có dùng các thuốc đặc biệt có độc tính đối với thính giác và phải theo dõi chặt chẽ khi dùng cùng với dimenhydrinat.

Cần thận trọng dùng thuốc cho người cao tuổi vì dễ bị hạ huyết áp thấp đứng, chóng mặt và buồn nôn.

Phải thận trọng khi dùng cho người bị động kinh vì có thể gây co giật.

Lưu ý tá dược có trong dạng viên nén nhai: Tartrazin có thể gây các phản ứng dị ứng, kể cả hen phế quản ở những người mẫn cảm; aspartam bị chuyển hóa ở đường tiêu hóa thành phenylalanin sau khi uống, vì vậy phải lưu ý người có acid phenylpyruvic niệu và những người phải hạn chế đưa phenylalanin vào cơ thể.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu đầy đủ về sử dụng dimenhydrinat ở phụ nữ mang thai. Một số nghiên cứu lâm sàng cho biết dùng dimenhydrinat ở một số người mang thai không thấy có sự tăng nguy cơ bất thường đối với thai trong bất kỳ giai đoạn nào của thai kỳ. Các nghiên cứu trên động vật không thấy dimenhydrinat gây tác hại cho thai. Tuy nhiên, chỉ nên dùng dimenhydrinat trong thời kỳ mang thai khi thực sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Các thuốc kháng histamin thế hệ 1 có thể ức chế tiết sữa do tác dụng kháng cholinergic của thuốc. Một lượng nhỏ dimenhydrinat được phân bố vào sữa mẹ, có nguy cơ gây tác dụng có hại cho con. Vì vậy phải quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Buồn ngủ là ADR hay gặp nhất của dimenhydrinat. Một số tác dụng không mong muốn của dimenhydrinat có liên quan đến tác dụng kháng cholinergic của thuốc.

Thường gặp, $ADR > 1/100$

Thần kinh trung ương: Buồn ngủ, đau đầu, hoa mắt, chóng mặt, mất phối hợp vận động.

Mắt: Nhìn mờ.

Khô miệng và đường hô hấp.

Thính giác: Ù tai.

Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$

Tiêu hóa: Chán ăn, táo bón hoặc ỉa chảy.

Tiết niệu: Bí đái, khó tiêu tiện.

Tim mạch: Đánh trống ngực (nhịp tim nhanh), hạ huyết áp.

Hiếm gặp, $ADR < 1/1000$

Thần kinh trung ương: Kích thích nghịch thường ở trẻ em, đôi khi ở người lớn: kích động, run, mất ngủ, co giật.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tác dụng không mong muốn thường nhẹ. Buồn ngủ thường hết sau vài ngày dùng thuốc. Cần thận trọng đối với người cao tuổi, nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả để tránh bí đái do có thể có phì đại tuyến tiền liệt. Có thể uống thuốc cùng với thức ăn, sữa để tránh kích ứng dạ dày. Nếu khô mồm, có thể ngâm kẹo hoặc kẹo cao su không đường. Các ADR thường hết khi ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Dimenhydrinat dùng bằng đường uống, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp.

Phòng và điều trị buồn nôn, nôn, chóng mặt do say tàu xe:

Phòng say tàu xe, liều đầu tiên phải uống 30 phút trước khi khởi hành.

Liều uống:

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: Mỗi lần 50 - 100 mg, cách 4 - 6 giờ/lần khi cần, không quá 400 mg/ngày.

Trẻ em từ 6 - 12 tuổi: Mỗi lần 25 - 50 mg, cách 6 - 8 giờ/lần khi cần, tối đa mỗi ngày 150 mg.

Trẻ em từ 2 - 6 tuổi: Mỗi lần 12,5 - 25 mg, cách 6 - 8 giờ/lần khi cần, tối đa mỗi ngày 75 mg;

Nang tác dụng kéo dài hàm lượng 75 mg chỉ dùng cho người lớn, mỗi lần uống 1 viên, cách 12 giờ uống một lần.

Liều tiêm:

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: Tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch 50 - 100 mg cách 4 giờ/lần khi cần. Tiêm tĩnh mạch phải pha loãng 50 mg trong 10 ml dung dịch natri clorid 0,9%, tiêm chậm trong ít nhất 2 phút.

Trẻ em 6 - 12 tuổi: Tiêm bắp 1,25 mg/kg hoặc 37,5 mg/m², 4 lần/ngày nếu cần, tối đa 150 mg/ngày.

Trẻ em 2 - 5 tuổi: Tiêm bắp 1,25 mg/kg hoặc 37,5 mg/m², 4 lần/ngày nếu cần, tối đa 75 mg/ngày.

Chưa xác định được liều tiêm tĩnh mạch ở trẻ em.

Đặt trực tràng:

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: Mỗi lần 50 mg, cách 8 - 12 giờ đặt lại nếu cần thiết.

Trẻ em 8 - 12 tuổi: Mỗi lần 25 - 50 mg, cách 8 - 12 giờ đặt lại nếu cần.

Trẻ em 6 - 8 tuổi: Mỗi lần 12,5 - 25 mg, cách 8 - 12 giờ đặt lại nếu cần.

Trẻ em 2 - 6 tuổi: 12,5 - 25 mg đặt 1 lần không lặp lại trừ khi có chỉ định của thầy thuốc.

Điều trị triệu chứng bệnh Ménière: Uống mỗi lần 25 - 50 mg, ngày 3 lần để điều trị duy trì hoặc 50 mg tiêm bắp trong cơn cấp.

Tương tác thuốc

Dimenhydrinat có thể làm tăng tác dụng của các thuốc ức chế thần kinh trung ương như rượu và barbiturat. Nếu dimenhydrinat được dùng đồng thời với các thuốc ức chế thần kinh trung ương thì cần thận trọng để tránh quá liều.

Vì dimenhydrinat cũng có tác dụng kháng cholinergic nên làm tăng tác dụng của các thuốc kháng cholinergic.

Khi dùng đồng thời với kháng sinh nhóm aminoglycosid hoặc các thuốc độc đối với thính giác khác, dimenhydrinat có thể làm che lấp các triệu chứng sớm của độc tính đối với thính giác.

Độ ổn định và bảo quản

Các chế phẩm của dimenhydrinat bảo quản ở nhiệt độ dưới 40 °C,

tốt hơn là 15 - 30 °C, đựng trong lọ nút kín. Thuốc đạn bảo quản ở nhiệt độ 8 - 15 °C. Tránh làm đông lạnh dung dịch uống và tiêm.

Tương ky

Dạng dung dịch dimenhydrinat tương ky với nhiều thuốc: Aminophylin, glycopyronium bromid, hydrocortison natri succinat, hydroxyzin hydrochlorid, meglumin adipiodon, một số phenothiazin và một số barbiturat. Những tương ky này phụ thuộc vào nhiều yếu tố (như nồng độ thuốc, dung môi, pH, nhiệt độ).

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Quá liều dimenhydrinat thường xảy ra ở trẻ em. Các triệu chứng độc của dimenhydrinat ở trẻ em tương tự như quá liều atropin: Giảm đồng tử, đỏ mắt, sốt cao, kích động, ảo giác, lú lẫn, mất điều hòa, co giật, hôn mê, suy hô hấp, trụy tim mạch và có thể tử vong. Các triệu chứng có thể chậm trễ tới 2 giờ sau dùng thuốc, chết có thể xảy ra trong vòng 18 giờ.

Ở người lớn, liều 500 mg hoặc lớn hơn của dimenhydrinat có thể gây khó nói và khó nuốt, loạn tâm thần không thể phân biệt được với ngộ độc atropin.

Điều trị: Không có thuốc giải độc đặc hiệu khi quá liều các thuốc kháng histamin, chỉ điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Giảm hấp thu: Gây nôn thường không có hiệu quả. Khi không có con co giật, có thể rửa dạ dày sớm (sử dụng ống đặt nội khí quản có nút bịt để đề phòng hít phải các chất chứa trong dạ dày). Đề người bệnh nằm yên để giảm thiểu kích thích thần kinh trung ương cho người bệnh.

Nếu người bệnh co giật, điều trị bằng diazepam ở người lớn và phenobarbital ở trẻ em. Có thể phải dùng máy hỗ trợ hô hấp.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Bestrip; Desick; Hanodimenal; Momvina; Naturimine 50; Phataumine; Stunarizin; Vomina 50.

DIMERCAPROL

Tên chung quốc tế: Dimercaprol.

Mã ATC: V03AB09.

Loại thuốc: Thuốc giải độc.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm 50 hoặc 100 mg/ml pha trong dầu lạc trung tính và chất ổn định là benzyl benzoat.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dimercaprol là một chất dithiol đối kháng với kim loại nặng, tạo pharcy với arsen, chì, thủy ngân và các kim loại nặng khác. Thuốc cũng được dùng để điều trị nhiễm độc lewisit (một chất độc thể lỏng hay khí arsen hữu cơ gây rộp da) hoặc hỗn hợp mù tạt - lewisit. Thuốc còn có tên khác như BAL(British antilewisite), dimercaptopropanol và dithioglycerol. Một số kim loại nặng (đặc biệt là arsen, vàng, chì và thủy ngân) khi vào cơ thể liên kết với các nhóm sulphydryl (-SH) của hệ thống enzym pyruvatoxydase, ức chế sự hoạt động bình thường của những enzym này. Các nhóm sulphydryl của dimercaprol có ái lực mạnh hơn đối với kim loại nên tạo pharcy với những kim loại này và giải phóng trở lại các nhóm -SH tự do cho các enzym nói trên. Tuy vậy, dimercaprol không bảo vệ được các enzym phụ thuộc sulphydryl chống lại một số kim loại như selen khi kim loại này đã ức chế các enzym bằng một quá trình oxy hóa.

Nếu ái lực của kim loại đối với dimercaprol mạnh hơn đối với các enzym, một pharcy hợp kim loại - dimercaprol (mercaptid) hình thành và được đào thải ra ngoài cơ thể. Tuy nhiên, pharcy hợp kim loại - dimercaprol có thể phân ly (đặc biệt trong môi trường acid hoặc khi nồng độ dimercaprol giảm) hoặc bị oxy hóa, như vậy sẽ giải phóng kim loại và gây độc trở lại. Vì lý do đó, liều lượng dimercaprol phải đủ để bảo đảm dư thừa dimercaprol tự do trong dịch cơ thể cho tới khi kim loại được đào thải hoàn toàn. Nhưng rõ ràng là không có thuốc giải độc kim loại nào hiệu quả hoàn toàn khi có một lượng kim loại quá nhiều trong cơ thể.

Dimercaprol không hiệu quả đối với nhiễm độc bạc hoặc ngộ độc cấp thali, teluri hoặc vanadi. Dimercaprol không được dùng để điều trị nhiễm độc sắt, cadmi, selen, hoặc uran vì pharcy hợp dimercaprol - kim loại tạo thành độc hơn bản thân kim loại. Dimercaprol không hiệu quả đối với nhiễm độc thủy ngân monoalkyl và ít tác dụng đối với nhiễm độc mangan.

Tuy dimercaprol ít có ái lực đối với các kim loại vi lượng thiết yếu trong cơ thể (trừ đồng) và thường không gây hội chứng thiếu hụt kim loại vi lượng, thuốc có thể ngăn cản tích lũy bình thường iod của tuyến giáp.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi tiêm bắp một liều điều trị, nồng độ đỉnh của thuốc trong máu đạt được trong vòng 30 - 60 phút. Dimercaprol hấp thu chậm qua da sau khi bôi tại chỗ.

Phân bố: Sau khi hấp thu, dimercaprol được phân bố khắp các mô (chủ yếu vào các khoang nội bào) bao gồm não, nồng độ thuốc cao nhất ở gan và thận.

Đào thải: Dimercaprol không được đào thải dưới dạng pharcy hợp dimercaprol - kim loại sẽ bị chuyển hóa nhanh thành những sản phẩm bất hoạt và đào thải vào nước tiểu và phân qua mật. Nghiên cứu trên động vật cho thấy một số thuốc có thể đào thải dưới dạng glucuronid liên hợp. Ở người, chuyển hóa và đào thải thuốc có thể hoàn toàn trong vòng 4 giờ. Vì pharcy hợp dimercaprol - kim loại phân ly nhanh chóng trong môi trường acid và đa số kim loại và dimercaprol đều độc đối với thận, nên kiềm hoá nước tiểu trong khi điều trị dimercaprol có thể ngăn chặn được sự phân ly và như vậy bảo vệ được thận.

Chỉ định

Điều trị ngộ độc cấp bởi một số các kim loại nặng như arsen, thủy ngân vô cơ, vàng.

Dùng phối hợp với dinatri calci edetat (calci EDTA) để điều trị ngộ độc chì, đặc biệt dùng tốt cho trẻ em.

Trong ngộ độc bismuth và antimony, kết quả dùng dimercaprol còn nghi ngờ, vì vậy chỉ định này không được chấp nhận.

Chống chỉ định

Ngộ độc sắt, cadmi, bạc, selen hoặc urani vì những pharcy dimercaprol - kim loại này còn độc hơn là kim loại riêng lẻ.

Suy gan trừ khi do nhiễm độc arsen.

Mẫn cảm với dimercaprol, dầu lạc.

Thiếu hụt glucose-6-phosphat dehydrogenase.

Thận trọng

Thuốc có nguy cơ gây độc cho thận. Cần kiềm hoá nước tiểu trong khi điều trị, vì các pharcy hợp dimercaprol - kim loại phân ly trong môi trường acid và cả hai dimercaprol và kim loại đều độc cho thận. Phải thận trọng khi điều trị cho người tăng huyết áp.

Phải chú ý đến lượng nước tiểu của người bệnh, nếu thấy tiểu tiện ít, phải giám liều. Nếu thấy suy thận vô niệu, phải ngừng thuốc.

Phải thận trọng khi điều trị một số phản ứng trong liệu pháp dùng vàng để điều trị viêm khớp dạng thấp, vì có thể bệnh viêm khớp lại nặng lên.

Phải thận trọng khi điều trị nhiễm độc chì cho trẻ em, vì liệu pháp tạo phức có thể làm tăng hấp thu chì qua đường tiêu hóa, nên chỉ điều trị cho trẻ em sống trong môi trường không có chì trong và sau khi điều trị.

Thời kỳ mang thai

Mặc dù thuốc tiêm dimercaprol đã được sử dụng điều trị bệnh Wilson ở những người mang thai, nhưng vẫn chưa đủ thông tin để sử dụng cho người đang trong thời kỳ mang thai trong trường hợp bị ngộ độc. Vì vậy việc sử dụng dimercaprol ở những người này phải rất thận trọng.

Thời kỳ cho con bú

Chỉ sử dụng dimercaprol trong các trường hợp thật sự cần thiết.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn của dimercaprol xảy ra ở khoảng 50% số người bệnh tiêm bắp 5 mg/kg thể trọng.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tuần hoàn: Tăng huyết áp tối đa và tối thiểu kèm theo nhịp tim nhanh.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Đau đầu.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn mửa và đau bụng.

Thần kinh trung ương: Cảm giác rát bỏng môi, miệng, họng; cảm giác bị nghẹt; đau họng, ngực hoặc tay.

Mắt, mũi: Viêm kết mạc, co thắt mí, chảy nước mắt, chảy nước mũi, nước bọt.

Tác dụng khác: Giật giật ở tay, cảm giác rát bỏng ở dương vật, đồ mồ hôi trán, tay và các vùng khác.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Đau và áp xe ở chỗ tiêm.

Trẻ em hay bị sốt hơn người lớn sau khi tiêm lần 2 hoặc lần 3, ngừng dùng sẽ hết phản ứng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

ADR xảy ra thường kèm hiện tượng lo lắng và không yên tâm, nhưng các ADR hiếm khi nặng đến mức phải ngừng điều trị. Thông thường trước khi tiêm dimercaprol 30 phút, có thể uống 30 - 60 mg ephedrin sulfat hoặc cách nhau tối thiểu 4 giờ giữa các lần tiêm để giảm các phản ứng này.

Phức dimercaprol - kim loại dễ bị phá hủy ở môi trường acid, do vậy nên dùng phương pháp kiềm hóa nước tiểu để bảo vệ thận trong quá trình điều trị.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Tiêm bắp sâu.

Liều lượng: Nghiêm độc nặng arsen hoặc vàng: Người lớn: 3 mg/kg thể trọng, cứ 4 giờ một lần trong 2 ngày đầu, 4 lần/ngày trong ngày thứ ba, sau đó 2 lần/ngày trong 10 ngày hoặc cho tới khi hồi phục hoàn toàn.

Viêm da nặng do nhiễm độc vàng: Người lớn 2,5 mg/kg, cách 4 giờ/lần trong 2 ngày; sau đó, 2 lần/ngày trong khoảng 1 tuần.

Giảm tiêu cầu do nhiễm độc vàng: 100 mg, mỗi ngày cho 2 lần trong 15 ngày.

Thuốc mỡ 5% dimercaprol đã được dùng để bôi tại chỗ trên da do nhiễm độc arsen. Dung dịch dầu 5% - 10% để nhỏ mắt do nhiễm độc arsen.

Nhiễm độc thuỷ ngân cấp: Liều đầu tiên 5 mg/kg tiêm bắp, tiếp theo là 2,5 mg/kg cho 1 hoặc 2 lần mỗi ngày trong 10 ngày.

Nhiễm độc chì: Dimercaprol thường được phối hợp với natri calci edetat. Dimercaprol thường được cho trước vì natri calci edetat có thể làm chì chuyển vào hệ thần kinh trung ương. Dimercaprol:

4 mg/kg hoặc 75 - 83 mg/m² tiêm bắp đầu tiên. Ít nhất 4 giờ sau và sau đó cách nhau 4 giờ trong tối thiểu 3 ngày (thường là 5 ngày) cho dimercaprol 4 mg/kg hoặc 75 - 83 mg/ m² (450 - 500 mg/ m²/ngày) và calci EDTA 250 mg/m² (1,5 g/ m²/ngày), cả 2 cho tiêm bắp sâu đồng thời ở các vị trí tiêm riêng rẽ. Calci EDTA thường được tiêm tĩnh mạch trong vài giờ hoặc truyền tĩnh mạch liên tục (với liều 50 mg/kg/ngày). Phối hợp 2 thuốc tối thiểu trong 3 ngày, nếu chỉ dùng calci EDTA đơn độc có thể tiếp tục tổng cộng 5 ngày. Đối với bệnh nhân bị bệnh não do nhiễm độc chì, liệu pháp chelat hóa bằng cả 2 thuốc dimercaprol và calci EDTA phải tiếp tục cho tới khi bệnh nhân ổn định về lâm sàng trước khi thay đổi liệu pháp.

Nhiễm độc chất độc hoá học lewisit, hỗn hợp lewisit - mù tạt: 3 - 5 mg/kg tiêm bắp cách 4 giờ/lần, cho 4 liều. Liều lượng có thể điều chỉnh tùy theo mức độ tiếp xúc và mức độ nặng nhẹ của triệu chứng. Liều dùng cho trẻ em cũng tính theo cân nặng như của người lớn. Người cao tuổi: Vì dimercaprol thải trừ qua thận, nên khi sử dụng thuốc cần theo dõi cẩn thận.

Tương tác thuốc

Không nên sử dụng các thuốc cung cấp sắt trong cùng thời gian điều trị bằng dimercaprol, vì sắt có thể tạo phức với thuốc này và gây độc cho người bệnh.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 2 - 25 °C, tránh ánh sáng. Thuốc tiêm dimercaprol có thể bị vẩn đục ở nhiệt độ thấp khi trời lạnh. Nếu điều này xảy ra, có thể làm âm nhẹ thuốc trước khi sử dụng.

Tương kỵ

Cho đến nay, chưa thấy hiện tượng tương kỵ nào đáng kể xảy ra với dimercaprol.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Các phản ứng ADR thường nhẹ và nhất thời. Khi dùng liều 5 mg/kg tiêm bắp, khoảng một nửa số người bệnh có triệu chứng phụ. Nếu liều trên 5 mg/kg, đa số người bệnh nôn, co giật, sưng sờ hoặc hôn mê, có thể xuất hiện trong vòng 30 phút sau khi tiêm và thường hết trong vòng 1 - 6 giờ. Để phòng và điều trị, có thể cho ephedrin hoặc một kháng histamin. Đối với trẻ em, thường sốt. Sốt thường xuất hiện sau liều tiêm thứ 2 hoặc 3 và kéo dài cho tới khi ngừng thuốc.

Xử trí: Dự phòng và điều trị: Ephedrin sulfat uống 30 - 60 mg cho 30 phút trước mỗi lần tiêm dimercaprol. Cũng có thể dùng kháng histamin để làm nhẹ một số triệu chứng.

Thông tin qui chế

Dimercaprol 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.

DINATRI CALCI EDETAT (Calci EDTA)

Tên chung quốc tế: Calcium disodium edetate (Calcium EDTA).

Mã ATC: V03AB03 (các edetat).

Loại thuốc: Chất tạo phức, thuốc giải độc chì.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm: 200 mg/ml (5 ml, 10 ml).

Thuốc kem bôi da: Natri calci edetat 10%, điều trị tổn thương và nhạy cảm của da đối với kim loại nặng.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dinatri calci edetat làm giảm nồng độ chì trong máu và trong các nồng độ lũy chì ở cơ thể. Calci trong calci EDTA được thay thế bằng những kim loại hóa trị 2 và 3, đặc biệt là chì để tạo một phức hợp tan bền vững có thể bài tiết qua nước tiểu. Calci EDTA bão hòa với calci, do vậy có thể được dùng để tiêm tĩnh mạch với một lượng tương đối lớn mà không gây bất kỳ thay đổi đáng kể nào về nồng độ calci trong huyết thanh hoặc trong toàn cơ thể. Theo lý thuyết, 1 g calci EDTA tách được 620 mg chì, nhưng thực tế chì có 3 - 5 mg chì được bài tiết ra nước tiểu sau khi tiêm 1 g thuốc này cho người bệnh có triệu chứng ngộ độc chì cấp hoặc có nồng độ chì cao trong các mô mềm.

Calci EDTA thường tiêm làm tăng sự thải trừ kẽm trong nước tiểu, cadimi, mangan, sắt, đồng thải trừ ít hơn. Calci EDTA cũng tăng thải trừ urani, plutoni, yttri, và một số đồng vị phóng xạ khác. Mặc dù calci trong calci EDTA thay thế thủy ngân rất nhanh trên *in vitro* nhưng người bệnh bị ngộ độc thủy ngân không đáp ứng với thuốc này.

Calci EDTA được chỉ định khi nồng độ chì trong máu từ 25 - 44 microgam/dl kết hợp với nồng độ protoporphyrin hồng cầu từ 35 microgam/dl hoặc nồng độ chì trong máu từ 45 microgam/dl trở lên.

Không được dùng thay thế khi kiểm soát nhiễm độc chì và phòng nhiễm độc chì.

Dược động học

Calci EDTA hấp thu rất kém qua đường tiêu hóa, hơn nữa khi uống calci edetat có thể làm tăng hấp thu chì ở ruột vì phức chì tạo thành tan trong nước tốt hơn.

Calci EDTA được hấp thu tốt sau khi tiêm.

Khi dùng calci edetat tiêm tĩnh mạch trong điều trị ngộ độc chì, phức chì được bài tiết qua nước tiểu, bắt đầu trong vòng 1 giờ (khoảng 50% liều dùng) và đỉnh thải trừ (trên 95%) đạt trong vòng 24 giờ.

Calci EDTA phân bố chủ yếu vào dịch ngoại bào. Thuốc không thẩm vào hồng cầu và không vào dịch não tuy với lượng đáng kể nào. Calci EDTA không được chuyên hóa. Sau khi tiêm, thuốc bài tiết nhanh vào nước tiểu qua lọc ở cầu thận dưới dạng không đổi và dạng phức.

Chỉ định

Ngộ độc chì cấp và mạn tính, bệnh não do chì.

Có thể có ích trong điều trị ngộ độc kẽm, crôm, mangan, nickel, cadimi, sắt, đồng, thori, urani, plutoni, yttri và một số nguyên tố phóng xạ khác, nhưng không có tác dụng trong điều trị ngộ độc thủy ngân, vàng hoặc arsen.

Dùng hỗ trợ trong chẩn đoán ngộ độc chì.

Chống chỉ định

Người bệnh bị bệnh thận nặng, vô niệu, thiểu niệu;

Người bị viêm gan.

Thận trọng

Không dùng quá liều chỉ định hàng ngày.

Tránh tiêm truyền tĩnh mạch nhanh trong điều trị bệnh não do chì; áp lực nội sọ có thể tăng đến mức gây tử vong.

Người bệnh suy thận, hoặc suy gan.

Có thể gây hại từ óng thận và thận hư có thể tử vong, đặc biệt khi dùng liều cao.

Gây tăng thải trừ kẽm dưới dạng phức chất nên theo dõi để tránh thiếu kẽm trong quá trình điều trị.

Thời kỳ mang thai

Chưa có những nghiên cứu được kiểm soát đầy đủ về dùng dinatri calci edetat cho người mang thai, do vậy chỉ nên dùng thuốc trong thời kỳ mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết dinatri calci edetat có vào sữa mẹ hay không, phải thận trọng khi dùng thuốc cho bà mẹ cho con bú hoặc ngừng cho con bú khi điều trị với calci edetat.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng độc chính và nguy hiểm nhất của dinatri calci edetat là gây hại từ óng thận, có xu hướng xảy ra khi dùng liều hàng ngày quá cao và có thể dẫn đến bệnh thận hư gây tử vong.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thận: Hoại tử óng thận.

It gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Hạ huyết áp, loạn nhịp.

Máu: Tăng calci huyết, thiếu kẽm.

TKTW: Sốt, đau đầu, ớn lạnh.

Da: Tổn thương da.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, rối loạn tiêu hóa kèm đau bụng, ợ chancy, co rút cơ.

Tại chỗ: Đau chỗ tiêm sau khi tiêm bắp, viêm tĩnh mạch huyết khối sau khi tiêm truyền tĩnh mạch (nồng độ trên 0,5%).

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thay đổi chức năng óng lượn xa và cầu thận; glucose niệu; tăng só l-cn di tiểu; phù do thoái hóa tế bào dầu óng thận (ngừng thuốc có thể hồi phục).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu vô niệu, tăng protein niệu hoặc đái máu, có nhiều tế bào biểu mô thận, hồng cầu trong nước tiểu trong khi điều trị thì ngừng thuốc ngay. Trong trường hợp nặng có thể phải lọc máu.

Pha loãng thuốc trước khi truyền tĩnh mạch để tránh viêm huyết khối tĩnh mạch.

Hạn chế dùng liều quá cao và dùng thuốc kéo dài, tối đa một đợt điều trị chỉ nên dùng dưới hoặc bằng 5 ngày.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Calci EDTA có thể tiêm bắp hoặc tiêm truyền tĩnh mạch chậm. Liều tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch như nhau.

Đường tiêm bắp nên dùng cho người có bệnh não do chì và tăng áp lực nội sọ vì phải tránh đưa vào cơ thể quá nhiều dịch truyền, đối với trẻ em có thể cũng như vậy. Tuy nhiên, tiêm bắp calci EDTA rất đau và thường phải trộn lidocain hydrochlorid 1% hoặc procain hydrochlorid 1% với dung dịch calci EDTA để có nồng độ lidocain hoặc procain cuối cùng là 0,5% trước khi tiêm. Khi dùng một mình calci EDTA, liều một ngày được chia thành các phần bằng nhau, tiêm cách quãng 8 - 12 giờ. Nếu dùng kết hợp với dimercaprol thì liều một ngày được chia thành các phần bằng nhau, tiêm cách quãng luân phiên mỗi 4 giờ.

Tiêm tĩnh mạch: Liều một ngày được chia làm 2 phần bằng nhau, tiêm cách nhau 12 giờ.

Truyền tĩnh mạch: Pha loãng natri calci edetat với dung dịch glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% để có nồng độ natri calci edetat không được vượt quá 3% (ví dụ: 1 g natri calci edetat với 250 - 500 ml dung dịch glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%). Thời gian truyền phải kéo dài 12 - 20 giờ. Một đợt điều trị thường từ 3 - 5 ngày. Nếu cần điều trị nhắc lại (đợt 2) phải sau ít nhất 2 ngày. Sau đó không nên điều trị tiếp với calci edetat trong ít nhất 7 ngày.

Liều lượng:

Ngộ độc chì:

Tổng liều calci EDTA trong xử lý ngộ độc chì phụ thuộc vào đáp ứng và sự chịu đựng thuốc của bệnh nhân.

Nhiễm độc chì khi nồng độ chì trong máu 45 - 69 microgam/dl (không có triệu chứng): Truyền tĩnh mạch calci EDTA với liều

1 000 mg/m² một ngày (hoặc 60 - 80 mg/kg/ngày), dùng trong 5 ngày; tuy nhiên điều trị bằng uống succimer 30 mg/kg một ngày, dùng trong 5 ngày được ưu dùng hơn.

7 - 14 ngày sau đợt điều trị đầu tiên, nếu nồng độ chì tăng trở lại tới 45 microgam/dl hoặc hơn, nên điều trị nhắc lại đợt thứ 2 giống phác đồ của đợt 1. Các đợt điều trị tiếp theo phụ thuộc vào nồng độ chì trong máu của người bệnh.

Bệnh não do chì (có nồng độ chì trong máu trên 70 microgam/dl, có triệu chứng ngộ độc hoặc không):

Người lớn và trẻ em: Dùng phối hợp với dimercaprol:

Đầu tiên, dimercaprol 4 mg/kg hoặc 75 - 83 mg/m² (tức là 450 - 500 mg/m²/ngày) tiêm bắp sâu, sau 4 giờ tiêm bắp sâu calci EDTA 250 mg/m² (1,5 g/m²/ngày) khác vị trí tiêm dimercaprol; duy trì như vậy sau mỗi 4 giờ trong vòng 5 ngày. Cần tiếp tục điều trị bằng calci EDTA (không kết hợp với thuốc khác) khi nồng độ chì trong máu cao trở lại ở mức từ 45 microgam/dl trở lên, sau 5 - 7 ngày dừng đợt điều trị thứ nhất.

Người lớn: Dùng calci EDTA đơn độc.

Bệnh nhân có nồng độ creatinin huyết thanh 2 mg/dl hoặc ít hơn, dùng 1 g/ngày trong 5 ngày.

Bệnh nhân có nồng độ creatinin huyết thanh 2 - 3 mg/dl hoặc ít hơn, dùng 500 mg/24 giờ trong 5 ngày.

Bệnh nhân có nồng độ creatinin huyết thanh 3 - 4 mg/dl hoặc ít hơn dùng 500 mg/48 giờ trong 3 ngày.

Bệnh nhân có nồng độ creatinin huyết thanh trên 4 mg/dl hoặc ít hơn dùng 500 mg/11 lần/tuần.

Cách dùng này sẽ được nhắc lại sau 1 tháng cho đến khi nồng độ chì trong máu giảm tới mức bình thường.

Theo dõi người bệnh khi điều trị

Theo dõi nồng độ urê trong máu, nồng độ calci, creatinin huyết thanh. Theo dõi lượng nước tiểu trước khi bắt đầu điều trị và trong quá trình điều trị, đặc biệt đối với bệnh nhân mất nước do nôn. Việc bù nước cần được chú ý để duy trì đầy đủ lưu lượng nước tiểu trong suốt quá trình điều trị (nhất là ở trẻ em) để đảm bảo sự thải trừ thuốc và pherc chất ở thận. Ở người bệnh suy thận cần dùng liều thấp hơn và khoảng cách dùng xa hơn. Định lượng protein niệu (hàng ngày trong mỗi đợt điều trị) hoặc tìm bằng chứng tổn thương ống thận. Theo dõi tim: Kiểm tra định kỳ để phát hiện nhịp tim không đều, đặc biệt khi tiêm tĩnh mạch.

Truyền dịch ở mức tối thiểu nếu có phù n้าo.

Nếu calci EDTA được truyền tĩnh mạch liên tục, cần phải ngừng truyền ít nhất 1 giờ trước khi lấy máu đo nồng độ chì để tránh tình trạng cho kết quả cao giả tạo.

Hỗ trợ chẩn đoán ngộ độc chì: Kết quả của phép thử bị ảnh hưởng bởi nồng độ sắt trong máu, do vậy cần thận trọng với bệnh nhân thiếu sắt.

Tiêm truyền tĩnh mạch trong 1 giờ hoặc tiêm bắp calci EDTA với liều 500 mg/m² (tối đa là 1 g). Thu nước tiểu của bệnh nhân trong vòng 24 giờ từ khi dùng thuốc (trong vòng 3 - 4 ngày với người bệnh suy thận) vào dụng cụ không có chì, xác định nồng độ chì trong nước tiểu. Nếu tỉ số nồng độ chì trong nước tiểu (microgam) đối với lượng calci EDTA (mg) lớn hơn 1 thì coi như có ngộ độc chì (test dương tính); Hoặc để thuận tiện hơn nhất là đối với trẻ nhỏ, có thể tiêm bắp liều 50 mg/kg (liều tối đa 1 g), thu nước tiểu trong vòng 6 - 8 giờ từ khi dùng thuốc, xác định nồng độ chì trong nước tiểu thu được. Nếu tỉ số nồng độ chì trong nước tiểu (microgam) đối với lượng calci EDTA (mg) lớn hơn 0,5 hoặc nồng độ chì trong nước tiểu lớn hơn 1 mg/lít thì coi như có ngộ độc chì (test dương tính).

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời với kẽm - insulin sẽ giảm thời gian tác dụng của

kẽm - insulin do xảy ra tạo phức với kẽm.

Dùng đồng thời với những thuốc cung cấp kẽm có thể làm giảm hiệu quả của dinatri calci edetat và phải ngừng điều trị cung cấp kẽm cho đến khi điều trị xong với calci EDTA.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Tương ky

Calci EDTA tương ky với dung dịch dextrose 10%, Ringer lactat, Ringer, dung dịch 10% đường biến đổi, dung dịch 10% đường biến đổi trong natri clorid 0,9%, thuốc tiêm 1/6 M natri lactat, các chế phẩm của amphotericin B và hydralazin hydrochlorid. Không trộn calci EDTA trong cùng bom tiêm với dimercaprol.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Quá liều calci EDTA có thể làm tăng các triệu chứng ngộ độc chì nặng, do vậy, hầu hết các tác dụng độc xuất hiện có liên quan với ngộ độc chì như phù n้าo, hoại tử ống thận.

Điều trị: Điều trị phù n้าo bằng truyền manitol dùng nhắc lại. Cần duy trì tốt lượng nước tiểu bằng các thuốc lợi tiểu để tăng thải trừ thuốc. Cần phải theo dõi nồng độ kẽm trong máu.

Chưa rõ thẩm tách có thể loại được dinatri calci edetat hay không.

Thông tin qui chế

Natri calci edetat có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

DIOSMECTIT

Tên chung quốc tế: Diosmectite.

Loại thuốc: Thuốc hấp phụ và làm săn niêm mạc đường tiêu hóa.

Mã ATC: A07BC05.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc bột pha hỗn dịch: Gói 3 g.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Diosmectit là silicat nhôm và magnesi tự nhiên có cấu trúc từng lớp lá mỏng xếp song song với nhau và có độ quanh dẻo cao, nên có khả năng rất lớn bao phủ niêm mạc đường tiêu hóa. Diosmectit tương tác với glycoprotein của niêm dịch bao phủ đường tiêu hóa nên làm tăng tác dụng bảo vệ lớp niêm mạc đường tiêu hóa khi bị các tác nhân lạ xâm hại. Thuốc có khả năng bám dính và hấp phụ cao tạo hàng rào bảo vệ niêm mạc tiêu hóa. Thuốc có khả năng gắn vào độc tố vi khuẩn ở ruột, nhưng đồng thời cũng có khả năng gắn vào các thuốc khác làm chậm hấp thu hoặc làm mất tác dụng, đặc biệt tetracyclin và trimethoprim (là những kháng sinh có thể được chỉ định ở trẻ em bị ỉa chảy).

Diosmectit không cản quang, không làm phân biến màu và với liều thường dùng thuốc không làm thay đổi thời gian chuyển vận sinh lý các chất qua ruột.

Dược động học

Diosmectit không hấp thu vào máu qua đường tiêu hóa và bị thải trừ hoàn toàn theo phân.

Chỉ định

Điều trị triệu chứng đau do viêm thực quản - dạ dày - tá tràng và đại tràng.

Ía chảy cấp và mạn tính sau khi đã bồi phụ đủ nước và điện giải mà còn ía chảy kéo dài. Diosmectit không có trong danh mục thuốc dùng trong Chương trình quốc gia phòng và chống ía chảy cấp ở trẻ em.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với diosmectit hoặc một thành phần của thuốc.

Chống chỉ định cho bệnh nhân không dung nạp fructose.

Không dùng chữa ỉa chảy cấp mất nước và điện giải nặng cho trẻ em, khi chưa bồi phụ đủ nước và điện giải

Thận trọng

Nếu ỉa chảy mất nước cần bù nước kết hợp dùng thuốc bằng đường uống hoặc tiêm truyền dịch tĩnh mạch, số lượng nước cần bù tùy theo tuổi, cơ địa người bệnh và mức độ bị tiêu chảy. Cần thận trọng khi dùng diosmectit để điều trị ỉa chảy nặng, vì thuốc có thể làm thay đổi độ đặc của phân và chưa biết có ngăn được mất nước và điện giải còn tiếp tục trong ỉa chảy cấp.

Cần thận trọng khi dùng diosmectit để điều trị ỉa chảy cấp cho người bệnh có tiền sử táo bón nặng vì dễ làm táo bón nặng thêm.

Cần thông báo cho người bệnh tự bổ sung nước như nước muối, nước đường để bù lại lượng nước đã mất do ỉa chảy. Lượng nước uống trung bình 1 ngày là 2 lít ở người lớn. Duy trì dinh dưỡng trong thời gian ỉa chảy, không ăn đồ ăn sống, đồ uống lạnh có đá.

Thời kỳ mang thai

Không có ghi nhận quái thai khi dùng thuốc ở động vật. Chỉ dùng thuốc khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Không có chống chỉ định với phụ nữ thời kỳ cho con bú. Chỉ dùng thuốc khi thật cần thiết

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn phần lớn xảy ra ở đường tiêu hóa.

Thường gặp, ADR > 1/100

Táo bón.

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1 000

Đầy hơi, nôn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần giảm liều khi bị táo bón.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Pha gói thuốc thành dịch treo trước khi dùng. Trẻ em: Hòa mỗi gói thuốc với khoảng 50 ml nước, trước mỗi lần dùng thuốc cần lắc hoặc khuấy đều. Có thể thay nước bằng dịch thức ăn như cháo, nước canh, nước rau hoặc trộn kỹ với thức ăn nửa lỏng như món nghiền rau - quả. Người lớn: Pha 1 gói vào 1/4 cốc nước ấm, khuấy đều. Uống sau bữa ăn với người bệnh viêm thực quản. Uống xa bữa ăn với các chỉ định khác.

Trẻ em:

Dưới 1 tuổi ngày 1 gói, chia 2 - 3 lần. Ỉa chảy cấp cho tới ngày 2 gói trong 3 ngày đầu, sau đó ngày 1 gói.

Từ 1 - 2 tuổi ngày 1 - 2 gói, chia 2 - 3 lần. Ỉa chảy cấp cho tới ngày 4 gói trong 3 ngày đầu, sau đó ngày 2 gói.

Trên 2 tuổi ngày 2 - 3 gói, chia 2 - 3 lần.

Người lớn:

Mỗi lần 1 gói, 3 gói/ngày. Trường hợp ỉa chảy cấp liều khởi đầu có thể tới ngày 6 gói.

Riêng viêm loét trực tràng dùng cách thụt.

Thụt trực tràng:

Mỗi lần 1 - 3 gói hòa với 50 đến 100 ml nước ấm, rồi thụt. Ngày 1 - 3 lần.

Tương tác thuốc

Diosmectit có thể hấp phụ một số thuốc khác, do đó có thể ảnh hưởng đến thời gian và tỷ lệ hấp thu của các thuốc đó, nên uống diosmectit sau khi uống thuốc cần hấp thu khoảng 2 - 3 giờ.

Độ ổn định và bảo quản

Diosmectit được đựng trong gói kín, để ở nhiệt độ thường, bảo quản ở nơi khô ráo, tránh ẩm. Khi hút ẩm thuốc dễ bị chảy uốt và biến màu. Hạn dùng của thuốc thường không quá 36 tháng.

Tương kỵ

Cần tránh ẩm.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Dùng thuốc quá liều có thể dẫn đến táo bón hoặc ỉa chảy.

Xử trí: Cần ngừng dùng thuốc và điều trị triệu chứng.

Thông tin quy chế

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

Tên thương mại

Becosmec; Bosmect; Cezmeta; Diosta; Hamett; Mectatepharm; Opsmecto; Simarta; Smanetta; Smec-Meyer; Smecliffe; Smecta; Smectaneo; Stamectin; Timestic.

DIPHENHYDRAMIN

Tên chung quốc tế: Diphenhydramine.

Mã ATC: D04AA32, R06AA02.

Loại thuốc: Thuốc kháng histamin; chất đối kháng thụ thể histamin H₁.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dùng dưới dạng muối hydroclorid, citrat hoặc diacefylinat.

Viên nén, viên bao 25 mg, 50 mg.

Viên nén đế nhai 12,5 mg.

Nang 25 mg, 50 mg.

Dung dịch uống, sirô, cồn ngọt 12,5 mg/5 ml.

Thuốc tiêm diphenhydramin hydroclorid 10 mg/ml; 50 mg/ml.

Ngoài ra còn có các dạng thuốc uống kết hợp với các thuốc giảm đau, hạ sốt khác như paracetamol, aspirin, phenylephrin...

Dạng dùng tại chỗ: Kem, gel, dung dịch 1% và 2%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Diphenhydramin là một thuốc kháng histamin H₁, thế hệ thứ nhất, thuộc nhóm dẫn xuất ethanolamin. Diphenhydramin cạnh tranh với histamin ở thụ thể histamin H₁ và do đó ngăn cản tác dụng của histamin, tác nhân gây ra các biểu hiện dị ứng đặc trưng ở đường hô hấp (ho), mũi (ngạt mũi, sổ mũi), da (ban đỏ, ngứa). Diphenhydramin còn có tác dụng gây ngủ và kháng cholinergic mạnh. Diphenhydramin được dùng để phòng và điều trị buồn nôn, nôn, chóng mặt do say tàu xe, tác dụng này một phần là do tính chất kháng cholinergic và ức chế hệ thần kinh trung ương của thuốc. Do tính chất kháng muscarin, diphenhydramin được dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc chống Parkinson khác để điều trị sờm chứng run trong hội chứng Parkinson và thuốc cũng có thể có ích trong điều trị các phản ứng ngoại tháp do thuốc gây ra. Nhưng cũng cần lưu ý là bản thân diphenhydramin cũng có thể gây phản ứng ngoại tháp. Thuốc còn được dùng để điều trị ngắt ngày chứng mất ngủ. Ngoài ra, thuốc còn được dùng để bôi ngoài da để điều trị chứng ngứa và đau do tổn thương da.

Dược động học:

Hấp thu: Diphenhydramin hydroclorid được hấp thu tốt bằng đường uống, tuy nhiên chuyển hóa bước đầu ở gan làm cho chỉ có khoảng 40 - 60 % diphenhydramin vào được hệ tuần hoàn và có tác dụng toàn thân. Thời gian đạt nồng độ đỉnh là 1 - 4 giờ sau khi uống một liều đơn. Thuốc có thể hấp thu qua da sau khi bôi thuốc

trên da và hiếm có tác dụng toàn thân.

Phân bố: Diphenhydramin phân bố rộng rãi vào các cơ quan, mô của cơ thể, bao gồm cả hệ thần kinh trung ương. Diphenhydramin qua được nhau thai và vào được sữa mẹ. Tỷ lệ liên kết với protein huyết cao, khoảng 80 - 85% *in vitro*. Tỉ lệ gắn với protein ít hơn ở người xơ gan và người châu Á (so với người da trắng).

Thải trừ: Diphenhydramin được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa, một lượng rất ít đào thải dưới dạng không chuyển hóa. Ở người khỏe mạnh, nửa đời thải trừ từ 2,4 - 9,3 giờ. Nửa đời thải trừ cuối cùng kéo dài ở người xơ gan.

Chỉ định

Giảm nhẹ các triệu chứng dị ứng do giải phóng histamin, bao gồm dị ứng mũi và bệnh da dị ứng.

Hỗ trợ giấc ngủ ban đêm.

Điều trị tạm thời ho và cảm lạnh.

Chống nôn và phòng say tàu xe.

Điều trị các phản ứng loạn trương lực do phenothiazin.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với diphenhydramin và những thuốc kháng histamin khác có cấu trúc hóa học tương tự.

Hen cấp tính.

Trẻ sơ sinh và trẻ đẻ non.

Phụ nữ đang cho con bú.

Dùng gây tê tại chỗ (tiêm).

Thận trọng

Cần báo trước cho người bệnh phải thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc (vì dimenhydrinat có tác dụng làm buồn ngủ nên làm giảm sự tinh túc).

Người bệnh phải được cảnh báo không dùng đồ uống có cồn trong thời gian dùng thuốc vì làm tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương.

Phải đặc biệt thận trọng và tốt hơn là không dùng diphenhydramin cho người có phì đại tuyến tiền liệt, tắc bàng quang, hẹp môn vị, do tác dụng kháng cholinergic của thuốc. Tránh không dùng diphenhydramin cho người bị bệnh nhược cơ, người có glôcôm góc đóng.

Đã có báo cáo về một số trường hợp ngộ độc ở trẻ em khi dùng bôi ngoài da trên diện rộng (thường có tổn thương da) hoặc khi dùng đồng thời với dạng uống. Vì vậy khi dùng thuốc bôi tại chỗ phải theo đúng hướng dẫn sử dụng hoặc chỉ dẫn của bác sĩ và không dùng đồng thời với các dạng dùng khác của diphenhydramin.

Phải hết sức thận trọng khi dùng các loại thuốc ho, chống cảm cúm, ngạt mũi, bán tự do không đơn cho trẻ nhỏ có chứa diphenhydramin, vì đã xảy ra ngộ độc ở nhiều trẻ nhỏ dưới 2 tuổi (có cả tử vong). Nhiều nhà sản xuất khuyến cáo không dùng cho trẻ dưới 4 tuổi.

Cần thận trọng khi dùng cho người cao tuổi vì dễ nhạy cảm với các tác dụng phụ.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc không gây quái thai. Có dấu hiệu ngộ độc và triệu chứng ngưng thuốc ở trẻ sơ sinh có mẹ dùng liều cao hoặc dùng liên tục diphenhydramin ở giai đoạn cuối của thai kỳ. Thuốc không phải là kháng histamin được lựa chọn để điều trị viêm mũi dị ứng hay buồn nôn ở phụ nữ mang thai. Chưa có các nghiên cứu đầy đủ, được kiểm chứng trên phụ nữ mang thai, vì vậy chỉ dùng cho phụ nữ mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc qua được sữa mẹ vì vậy có thể gây ra các phản ứng không mong muốn nghiêm trọng ở trẻ còn bú, cần phải lựa chọn giữa dùng thuốc và cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng gây buồn ngủ là ADR có tỷ lệ cao nhất trong những thuốc kháng histamin loại ethanolamin (trong đó có diphenhydramin). Khoảng một nửa số người điều trị với liều thường dùng của các thuốc này bị ngủ gà. Tỷ lệ ADR về tiêu hóa thấp hơn. Những ADR khác có thể do tác dụng kháng muscarin gây nên. Tác dụng gây buồn ngủ có nguy cơ gây tai nạn cho người lái xe và người vận hành máy móc.

Thường gặp, ADR >1/100

Hệ thần kinh trung ương: Ngủ gà từ nhẹ đến vừa, nhức đầu, mệt mỏi, tình trạng kích động.

Hô hấp: Dịch tiết phế quản đặc hơn.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ợ chancy, táo bón, đau bụng, khô miệng, ăn ngon miệng hơn, tăng cân, khô niêm mạc.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100

Tim mạch: Giảm huyết áp, đánh trống ngực, phù.

Hệ thần kinh trung ương: An thần, chóng mặt, kích thích nghịch thường, mất ngủ, trầm cảm.

Da: Mẩn cảm với ánh sáng, ban, phù mạch.

Sinh dục - niệu: Bí đái.

Gan: Viêm gan.

Thần kinh - cơ, xương: Đau cơ, dị cảm, run.

Mắt: Nhìn mờ.

Hô hấp: Co thắt phế quản, chảy máu cam.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể làm giảm phần lớn các ADR nhẹ bằng cách giảm liều diphenhydramin hoặc dùng thuốc kháng histamin khác. Có thể làm giảm các triệu chứng về tiêu hóa bằng cách uống thuốc trong bữa ăn hoặc với sữa.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Có thể uống diphenhydramin cùng với thức ăn, nước hoặc sữa để làm giảm kích ứng dạ dày. Chỉ dùng đường tiêm khi không thể uống được. Khi tiêm bắp cần tiêm sâu. Khi tiêm tĩnh mạch phải tiêm chậm và để người bệnh ở tư thế nằm. Khi dùng diphenhydramin để dự phòng say tàu xe, cần phải uống ít nhất 30 phút, và tốt hơn là 1 - 2 giờ trước khi đi tàu xe.

Liều uống:

Liều uống thường dùng cho người lớn và thiếu niên:

Viêm mũi dị ứng, cảm lạnh: Mỗi lần uống 25 - 50 mg, cứ 4 - 6 giờ một lần.

Chống loạn trương lực cơ: Để trị bệnh Parkinson và hội chứng Parkinson sau viêm não, mỗi lần uống 25 mg, 3 lần mỗi ngày khi bắt đầu điều trị, sau đó tăng dần liều tới 50 mg, 4 lần mỗi ngày.

Chống nôn, hoặc chóng mặt: Mỗi lần uống 25 - 50 mg, 4 - 6 giờ một lần.

An thần, gây ngủ: Mỗi lần uống 50 mg, 20 - 30 phút trước khi ngủ. Không nên uống kéo dài quá 7 - 10 đêm.

Trị ho: Mỗi lần uống 25 mg, cứ 4 - 6 giờ một lần (dạng siro). Tự điều trị, không được vượt quá 150 mg/24 giờ.

Giới hạn kê đơn thông thường cho người lớn: Tối đa 300 mg/ngày.

Liều uống thường dùng cho trẻ em:

Trị ho, cảm lạnh, dị ứng, say tàu xe: Trẻ em từ 2 đến dưới 6 tuổi, mỗi lần uống 6,25 mg, cứ 4 - 6 giờ một lần, không quá 37,5 mg/ngày. Trẻ em 6 - 12 tuổi, uống 12,5 - 25 mg, cứ 4 - 6 giờ một lần, không uống quá 150 mg/ngày, trị ho không dùng quá 75 mg/ngày.

Liều tiêm:

Liều tiêm thường dùng cho người lớn và thiếu niên:

Viêm mũi dị ứng, cảm lạnh hoặc chống loạn trương lực cơ: Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, 10 - 50 mg.

Chóng nôn, hoặc chóng mặt: Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 10 mg khi bắt đầu điều trị, có thể tăng tới 20 đến 50 mg, 2 hoặc 3 giờ một lần. Giới hạn kê đơn thông thường cho người lớn: Tối đa 100 mg/liều hoặc 400 mg/ngày. Tốc độ tiêm tĩnh mạch không được vượt quá 25 mg/phút.

Liều tiêm thường dùng cho trẻ em:

Chữa dị ứng, chóng nôn, chóng mặt, say tàu xe: Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 1,25 mg/kg hoặc 37,5 mg/m², 4 lần mỗi ngày, không tiêm quá 300 mg/ngày.

Chóng loạn trương lực cơ: Tiêm bắp, tĩnh mạch 0,5 - 1 mg/kg/liều.

Liều dùng tại chỗ: Để giảm nhất thời ngứa và đau ở các bệnh ngoài da của người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên: bôi kem, thuốc xịt hoặc dung dịch chứa 1 - 2% diphenhydramin hydrochlorid vào vùng bị bệnh, 3 - 4 lần mỗi ngày.

Liều cho người cao tuổi: 25 mg, 2 - 3 lần mỗi ngày, tăng dần nếu cần.

Người suy thận: Cần tăng khoảng cách dùng thuốc: Tốc độ lọc cầu thận bằng hoặc hơn 50 ml/phút: cách 6 giờ/lần. Tốc độ lọc cầu thận 10 - 50 ml/phút (suy thận trung bình): cách 6 - 12 giờ/lần. Tốc độ lọc cầu thận dưới 10 ml/phút (suy thận nặng) cách 12 - 18 giờ/lần.

Tương tác thuốc

Thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương: Tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương có thể tăng khi dùng đồng thời thuốc kháng histamin với các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương khác gồm barbiturat, thuốc an thần và rượu.

Thuốc ức chế monoamin oxydase (MAO) kéo dài và làm tăng tác dụng kháng cholinergic của thuốc kháng histamin. Chống chỉ định thuốc kháng histamin ở người đang dùng thuốc MAO.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản các chế phẩm diphenhydramin hydrochlorid ở 15 - 30 °C và chống ẩm; tránh để đóng băng cồn ngọt, thuốc tiêm, dung dịch uống, hoặc thuốc xịt dùng tại chỗ. Bảo quản thuốc tiêm và cồn ngọt tránh ánh sáng. Bảo quản nang, viên nén, cồn ngọt, dung dịch uống trong lọ kín.

Quá liều và xử trí

Tuy thuốc kháng histamin có chỉ số điều trị cao, nhưng quá liều có thể xảy ra tử vong, đặc biệt ở trẻ em. Có tư liệu về ngộ độc diphenhydramin ở trẻ em: Với liều 470 mg đã gây ngộ độc nặng ở một trẻ 2 tuổi, và liều 7,5 g gây ngộ độc nặng ở một trẻ 14 tuổi. Sau khi rửa dạ dày, ở cả 2 trường hợp vẫn còn các triệu chứng kháng cholinergic, QRS dãn rộng và tiêu cơ vận. Ở người lớn, đặc biệt khi dùng đồng thời với rượu, với phenothiazin, thuốc cũng có thể gây ngộ độc rất nặng. Triệu chứng ức chế hệ thần kinh trung ương biểu hiện chủ yếu là mắt điếc hòa, chóng mặt, co giật, ức chế hô hấp. Ức chế hô hấp đặc biệt nguy hiểm ở trẻ nhỏ. Triệu chứng ngoại tháp có thể xảy ra, nhưng thường muộn, sau khi uống thuốc an thần phenothiazin. Có nhịp nhanh xoang, kéo dài thời gian QT, блок nhĩ - thất, phức hợp QRS dãn rộng, nhưng hiếm thấy loạn nhịp thất nghiêm trọng.

Xử trí: Nếu cần thì rửa dạ dày; chỉ gây nôn khi ngộ độc mới xảy ra, vì thuốc có tác dụng chống nôn, do đó thường cần phải rửa dạ dày và dùng thêm than hoạt. Trong trường hợp co giật, cần điều trị bằng diazepam 5 - 10 mg tiêm tĩnh mạch (trẻ em 0,1 - 0,2 mg/kg).

Khi có triệu chứng kháng cholinergic nặng ở thần kinh trung ương, kích thích, ảo giác, có thể dùng physostigmin với liều 1 - 2 mg tiêm tĩnh mạch (trẻ em 0,02 - 0,04 mg/kg). Tiêm chậm tĩnh mạch liều này trong ít nhất 5 phút, có thể tiêm nhắc lại sau 30 - 60 phút. Tuy vậy, cần phải có sẵn atropin để phòng trường hợp dùng liều physostigmin quá cao. Khi bị giảm huyết áp, truyền dịch tĩnh mạch và nếu cần, truyền chậm tĩnh mạch noradrenalin. Một cách

điều trị khác là truyền tĩnh mạch chậm dopamin (liều bắt đầu: 4 - 5 microgram/kg/phút).

Ở người bệnh có triệu chứng ngoại tháp khó điều trị, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm 2 - 5 mg biperiden (trẻ em 0,04 mg/kg), có thể tiêm nhắc lại sau 30 phút.

Cần xem xét tiến hành hô hấp hỗ trợ. Không dùng các thuốc loại cafein, long não vì có thể gây co giật.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Dailycool; Dainakol; Dimedrol; Dimetex; Donaintra; Donerkol; Dovergo; Dramotion; Naofaramin; Nautamine; Nawtenim; Neo-Allerfar; Noatanmine; Nontamin-Extra; Nontamin-Fort; Sossleep; Sossleep Fort; Tusstadt.

DIPIVEFRIN

Tên chung quốc tế: Dipivefrine.

Mã ATC: S01EA02.

Loại thuốc: Thuốc điều trị glôcôm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ 5 ml, 10 ml, 15 ml thuốc nhỏ mắt dipivefrin hydrochlorid 0,1%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dipivefrin hydrochlorid là tiền dược chất của adrenalin, có ít hoặc không có tác dụng dược lý khi chưa bị thủy phân trong cơ thể thành adrenalin.

Trong mắt, dipivefrin chuyển thành adrenalin nhờ enzym thủy phân. Adrenalin được giải phóng là chất chủ vận adrenergic, có tác dụng làm giảm sản sinh thùy dịch và làm tăng thoát dịch ra ngoài mắt. Tác dụng dược lý của dipivefrin khác adrenalin chủ yếu ở sự hấp thu trong mắt. Sau khi nhỏ vào mắt, dipivefrin làm giảm bớt tăng nhãn áp, còn với nhãn áp bình thường ở người mắc hoặc không mắc glôcôm, thi dipivefrin làm giảm ít hơn. Ở người bệnh tăng nhãn áp, nhỏ mắt bằng dipivefrin hydrochlorid 0,1% làm giảm nhãn áp trung bình khoảng 15 - 25%. Dipivefrin làm giảm nhãn áp ở những nồng độ nhỏ mắt thấp hơn nhiều so với nồng độ adrenalin. Ở người bệnh glôcôm, sau khi nhỏ dipivefrin, xuất hiện giãn đồng tử phụ thuộc liều và thường bằng hoặc hơi ít hơn so với nhỏ adrenalin. Dipivefrin hydrochlorid thủy phân nhanh và hầu như hoàn toàn thành adrenalin bởi esterase có chủ yếu trong giác mạc, kết mạc và thùy dịch. Tác dụng dược lý của dipivefrin có thể kéo dài tới 2 tuần sau khi đã ngừng thuốc ở một số người bệnh. Giãn đồng tử xuất hiện trong vòng 30 phút và có thể kéo dài trong vài giờ.

Có thể thấy dipivefrin và các sản phẩm chuyển hóa trong giác mạc và thùy dịch.

Nửa đời thải trừ trung bình của dipivefrin từ giác mạc, thủy dịch, móng mắt và thẻ mi tương ứng là 1 giờ 48 phút, 1 giờ 54 phút và 3 giờ 6 phút.

Chỉ định

Thuốc nhỏ mắt dipivefrin hydrochlorid được dùng để hạ nhãn áp trong điều trị glôcôm góc mở mạn tính. Giống như adrenalin, có thể dùng dipivefrin để điều trị ban đầu glôcôm góc mở, đặc biệt ở người trẻ, có bệnh nhẹ. Thuốc cũng có thể thay thế hoặc dùng như một thuốc phụ trợ cho các thuốc chẹn beta-adrenergic, thuốc co đồng tử dùng tại chỗ hoặc thuốc ức chế carbonic anhydrase dùng toàn thân trong phác đồ phối hợp thuốc để điều trị glôcôm.

Khi dùng phụ trợ cho một thuốc khác, tác dụng giảm nhĩn áp của dipivefrin có thể tăng hơn.

Dipivefrin cũng được dùng trong điều trị glôcôm thứ phát và tăng áp lực nội nhãn.

Chống chỉ định

Glôcôm góc đóng.

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc hoặc epinephrin.

Thận trọng

Phải dùng dipivefrin thận trọng ở người bệnh không có thủy tinh thể vì có thể gây phù hoàng điểm dạng nang.

Người bệnh phải được chỉ dẫn để ngừng dùng dipivefrin và hỏi ý kiến thầy thuốc nếu có dấu hiệu mẫn cảm hoặc bị kích ứng kéo dài hoặc tăng trong quá trình điều trị. Phải chú ý theo dõi phản ứng mẫn cảm chéo với dipivefrin ở người bệnh đã quá mẫn với adrenalin trước đó.

Trong tá dược có chứa natri metabisulfit có thể gây dị ứng cho những người có cơ địa dị ứng.

Thận trọng khi sử dụng cho người có bệnh tăng huyết áp, bệnh tim. Mặc dù các tác dụng không mong muốn toàn thân khi dùng dipivefrin thấp hơn khi dùng adrenalin, nhưng phải xem xét tình trạng tim mạch của người bệnh trước khi bắt đầu điều trị bằng dipivefrin. Người bệnh phải được kiểm tra nhĩn áp, huyết áp và nhịp tim trong quá trình điều trị bằng dipivefrin.

Thuốc có nhiều tác dụng phụ trên giác mạc, võng mạc và toàn thân (bệnh nhân cao huyết áp). Cần thận trọng khi dùng cho bệnh nhân, để gây tổn hại giác mạc, phù võng mạc. Hiện nay thuốc rất ít được sử dụng.

Thời kỳ mang thai

Cho tới nay chưa có nghiên cứu đầy đủ về việc dùng dipivefrin cho người mang thai, nên tránh dùng thuốc cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không biết dipivefrin có bài tiết vào sữa hay không. Tránh dùng thuốc trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi nhô mắt dipivefrin hydrochlorid, tác dụng không mong muốn thường ít xảy ra và nhẹ hơn so với adrenalin.

Thường gặp, ADR >1/100

Hệ thần kinh trung ương: Đau đầu.

Mắt: Kích ứng hoặc sung huyết và cảm giác rát bỏng giác mạc, đau ở mắt.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100

Mắt: Phù hoàng điểm dạng nang, viêm da mi eczema khô (không ngứa), ngứa, sung huyết ria giác mạc, sợ ánh sáng hoặc nhạy cảm ánh sáng.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Hấp thu toàn thân: Tim đập nhanh hoặc không đều, tăng huyết áp, đau ngực, hen nặng lên (có thể do chế phẩm chứa natri metabisulfit).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng thuốc nếu có các dấu hiệu mẫn cảm hoặc kích ứng tồn tại dai dẳng hoặc tăng lên trong quá trình điều trị.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị ban đầu glôcôm góc mở hoặc tăng nhĩn áp: Nhô 1 giọt dung dịch dipivefrin hydrochlorid 0,1%, cách 12 giờ/1 lần, vào mắt. Vì nhĩn áp thay đổi trong ngày và có thể chưa ổn định trong vài ngày đến hàng tuần sau khi bắt đầu điều trị, nên phải đo nhĩn áp nhiều lần trong ngày đầu, và sau đó đo theo định kỳ khi cần. Nếu cần làm giảm thêm nhĩn áp ở người đang điều trị bằng dipivefrin, có thể thêm một thuốc nhô mắt làm co đồng tử, thuốc nhô mắt chẹn

beta-adrenergic và/hoặc thuốc úc ché carbonic anhydrase có tác dụng toàn thân.

Khi dùng dipivefrin thay thế cho adrenalin trong liệu pháp một thuốc chống glôcôm, thì ngừng dùng adrenalin.

Khi dùng dipivefrin thay thế cho một thuốc khác (ngoài adrenalin) trong liệu pháp một thuốc chống glôcôm, thì nhô mắt 1 giọt dung dịch dipivefrin hydroclorid 0,1% cách 12 giờ/1 lần, trong khi đó vẫn tiếp tục nhô đồng thời thuốc khác trong 1 ngày; ngày hôm sau, tiếp tục nhô dipivefrin với liều trên, còn thuốc khác ngừng lại.

Ở người dùng nhiều thuốc để điều trị glôcôm, liệu pháp phải tùy theo từng cá nhân khi dùng thêm dipivefrin hoặc dùng dipivefrin thay cho một thuốc khác, trong phác đồ điều trị. Mỗi lần chỉ điều chỉnh 1 thuốc trong phác đồ và thường phải cách ít nhất 1 tuần mới điều chỉnh tiếp. Dipivefrin khởi đầu với liều 1 giọt dung dịch 0,1% cách 12 giờ/1 lần trong khi tiếp tục điều trị với các thuốc khác. Bắt đầu từ ngày hôm sau và tiếp tục trong thời gian tối thiểu một tuần cho đến khi có đáp ứng tối ưu, có thể giảm liều hoặc ngừng sử dụng một trong các thuốc khác. Sau đó điều chỉnh phác đồ điều trị còn lại theo đáp ứng nhĩn áp của người bệnh.

Khi nhô thuốc vào mắt, cần dùng ngón tay án vào túi lệ trong quá trình nhô và giữ 1 - 2 phút sau khi nhô thuốc để làm giảm nguy cơ hấp thu thuốc và có tác dụng hệ thống; tránh để dầu của óng thuốc tiếp xúc trực tiếp vào mắt và da.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp: Tránh sử dụng đồng thời với lobenguan.

Tăng tác dụng/độc tính:

Các thuốc gây mê (như cloroform, cyclopropan, enfluran, halothan, isofluran, tricloroethylen) có thể làm tăng nguy cơ loạn nhịp thất nặng, vì các thuốc gây mê này làm tăng nhạy cảm của cơ tim với tác dụng của các thuốc giống giao cảm. Phải ngừng dipivefrin trước khi gây mê cho người bệnh với các thuốc gây mê này.

Các thuốc chẹn beta-adrenergic nhô mắt như betaxolol hoặc timolol dùng cùng với thuốc nhô mắt dipivefrin có thể làm tăng thêm tác dụng có lợi hạ nhĩn áp.

Các thuốc giao cảm: Dùng dipivefrin cùng với các thuốc giao cảm có thể dẫn tới tăng tác dụng độc.

Giảm tác dụng: Dipivefrin làm giảm tác dụng của lobenguan; dipivefrin có thể bị giảm tác dụng bởi spironolacton.

Độ ổn định và bảo quản

Dung dịch nhô mắt dipivefrin hydrochlorid bị sẫm màu dần khi để ra ngoài không khí và ánh sáng. Phải bảo quản trong lọ kín, tránh ánh sáng và ở nhiệt độ dưới 25 °C; tránh để đông lạnh. Chỉ dùng trong vòng 15 ngày sau khi mở lọ thuốc.

Dung dịch thuốc phải không màu; khi dung dịch bị sẫm màu là đã giảm hoạt lực, phải loại bỏ.

DIPYRIDAMOL

Tên chung quốc tế: Dipyridamole.

Mã ATC: B01AC07.

Loại thuốc: Thuốc kháng tiêu cầu, thuốc giãn mạch vành không nitrat.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 25 mg, 50 mg và 75 mg.

Nang giải phóng chậm 200 mg.

Ông tiêm: 10 mg/2 ml, 50 mg/10 ml (chỉ dùng trong chẩn đoán).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dipyridamol làm tăng lưu lượng máu mạch vành và tăng bão hòa

oxy ở động mạch vành. Thuốc chủ yếu tác dụng lên sức cản tiêu động mạch vành, ít tác dụng tại vùng thiếu máu cục bộ vì ở đó các tiểu động mạch đã dãn rồi. Thuốc không tác dụng nhiều đến tiêu thụ oxy cơ tim và không làm giảm công của tim. Tiêm tĩnh mạch dipyridamol có thể làm giảm huyết áp, làm tăng chỉ số tim và cung lượng tim do làm giảm sức cản mạch hệ thống. Tuy nhiên dùng đường uống thường không làm thay đổi huyết áp và dòng chảy động mạch ngoại vi. Tác dụng làm giãn mạch vành của dipyridamol có lẽ là do thuốc có khả năng ức chế adenosin desaminase trong máu, do đó làm tích tụ adenosin, một chất làm giãn mạch mạnh. Dipyridamol cũng có thể ức chế adenosin hấp thụ vào mô, và thuốc bị mất tác dụng giãn mạch bởi các chất đối kháng thụ thể adenosin theophyllin và aminophyllin. Dipyridamol cũng có thể gây giãn mạch do làm chậm thủy phân 3,5'-adenosin monophosphat vòng (cAMP) bằng cách ức chế men phosphodiesterase.

Cơ chế ức chế ngưng tập tiểu cầu của dipyridamol còn chưa thật rõ. Cơ chế có thể liên quan đến sự hấp thụ vào mô của các hồng cầu và sự chuyển hóa của adenosin (là một tác nhân ức chế hoạt hóa tiểu cầu); có liên quan đến ức chế phosphodiesterase tiểu cầu, như vậy dẫn đến tích tụ adenosine monophosphat vòng bên trong các tiểu cầu; có liên quan đến sự kích thích trực tiếp giải phóng các eicosanoid như prostacyclin hoặc prostaglandin D₂, và/hoặc có liên quan đến ức chế tạo thromboxan₂. *In vitro*, dipyridamol nồng độ cao ức chế ngưng tập tiểu cầu gây ra bởi các chất như adenosin diphosphat (ADP), các tác nhân gây giải phóng tiểu cầu (thí dụ, collagen, thrombin), epinephrin và norepinephrin. Tuy nhiên, *in vivo*, dùng dipyridamol đơn độc liều 400 mg/ngày, không ức chế ngưng tập tiểu cầu do collagen hoặc ADP. Thuốc hình như không có tác dụng với các nồng độ prothrombin trong huyết tương nhưng có thể làm tăng số lượng tiểu cầu. Dipyridamol kéo dài thời gian sống sót của tiểu cầu ở người mắc bệnh van tim, ở những người này thời gian sống sót của tiểu cầu bị rút ngắn. Thuốc cũng duy trì số lượng tiểu cầu ở người bệnh đang trải qua phẫu thuật tim hở.

Cơ chế của dipyridamol tiêm tĩnh mạch làm giãn mạch giúp cho việc tái tưới máu cơ tim còn chưa biết thật rõ. Dipyridamol làm tăng lưu lượng máu trong các động mạch vành bình thường trong khi đó lại làm tăng rất ít, nếu có, ở các động mạch hẹp. Sự hấp thu vào mô cơ tim của thali - 201 tương ứng trực tiếp với lưu lượng máu mạch vành, vì vậy mà sự hấp thụ vào mô của thali clorid Tl 201 tương đối ít hơn cũng như dùng hấp thụ chậm hơn ở cơ tim được tưới máu bởi các động mạch vành hẹp so với động mạch vành bình thường và tăng sự khác biệt về lưu lượng máu giữa những vùng được cung cấp bởi động mạch hẹp so với động mạch bình thường trong quá trình thử thali với truyền dipyridamol.

Dược động học

Thuốc uống dipyridamol hấp thu không hoàn toàn qua đường tiêu hóa, với mức độ thay đổi tùy theo cá thể. Sau khi uống một liều dipyridamol, nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương đạt trong vòng 45 - 150 phút (trung bình 75 phút). Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều dipyridamol (truyền 0,568 mg/kg trong 4 phút) nồng độ của thuốc trong huyết thanh là 4,6 microgam/ml. Dipyridamol phân bố rộng rãi trong các mô và có trong sữa mẹ. Một lượng nhỏ qua nhau thai. Thuốc liên kết khoảng 91 - 99% với protein huyết tương, chủ yếu với alpha-1-acid glycoprotein (alpha₁-AGP) và cả với albumin. Sau khi uống, nồng độ dipyridamol giảm dần theo 2 pha. Nửa đời của thuốc trong pha đầu khoảng 40 - 80 phút và nửa đời của pha đào thải cuối cùng khoảng 10 - 12 giờ.

Dipyridamol chuyển hóa ở gan và đào thải vào mật, chủ yếu ở dạng monoglucuronid và một lượng nhỏ ở dạng diglucuronid. Dipyridamol và các glucuronid của nó có thể theo vòng tuần hoàn ruột - gan và đào thải chủ yếu qua phân. Một lượng nhỏ đào thải

qua nước tiểu. Độ thanh thải toàn phần trung bình là 2,3 - 3,5 ml/phút cho 1 kg thể trọng.

Chỉ định

Dipyridamol là thuốc phụ thêm cùng thuốc chống đông coumarin để giảm huyết khối ở người bệnh sau thay thế van tim nhân tạo; dùng cùng aspirin để dự phòng huyết khối động mạch vành; dùng kết hợp với aspirin hoặc warfarin để dự phòng các rối loạn nghẽn mạch huyết khối khác; cũng có thể cho dipyridamol trước phẫu thuật tim hở 2 ngày để dự phòng kích hoạt tiểu cầu do bơm đường vòng nhân tạo; dùng làm chất chẩn đoán tiêm tĩnh mạch (thử stress của dipyridamol) đối với bệnh động mạch vành.

Chống chỉ định

Sốc hoặc trụy tuần hoàn. Phản ứng quá mẫn với dipyridamol hoặc bất cứ thành phần nào có trong công thức.

Thận trọng

Phải dùng dipyridamol thận trọng ở người hạ huyết áp hoặc có bệnh mạch vành nặng (thí dụ, cơn đau thắt ngực thường hoặc mới bị nhồi máu cơ tim), hẹp động mạch chủ dưới van, hoặc suy tim mắt bù, bị rối loạn đông máu, bị suy gan. Dùng thận trọng ở người bệnh đang dùng chất kháng tiểu cầu khác hoặc chất chống đông. Không dùng thuốc tiêm tĩnh mạch dipyridamol cho những người mắc những bệnh nói trên hoặc cho những người bị loạn nhịp, rối loạn dẫn truyền, hen, hoặc có tiền sử co thắt phế quản. Cần có sẵn thuốc tiêm aminophyllin (chất đối kháng thụ thể adenosin) để dùng trong trường hợp khẩn cấp hoặc cấp cứu khi dùng dipyridamol tiêm tĩnh mạch.

Mức độ an toàn và hiệu lực của thuốc uống dipyridamol, thuốc tiêm tĩnh mạch dipyridamol và thuốc uống hỗn hợp cố định của dipyridamol giải phóng chậm và aspirin ở trẻ em dưới 12 tuổi chưa được xác định.

Thời kỳ mang thai

Chưa xác định được mức độ an toàn của dipyridamol đối với người mang thai. Vì cho tới nay chưa có những nghiên cứu đầy đủ và có kiểm chứng về việc áp dụng dipyridamol cho người mang thai, nên chỉ dùng thuốc này cho người mang thai khi thật cần.

Thời kỳ cho con bú

Vì dipyridamol có phân bố một lượng nhỏ trong sữa mẹ, phải cân nhắc xem nên ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng thuốc, có chú ý đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR của dipyridamol đường uống thường liên quan với liều dùng và có thể hồi phục. Phần lớn ADR của dipyridamol uống có tính chất nhất thời và sẽ hết khi điều trị bằng dipyridamol dài ngày. Trong một số ít trường hợp đã xảy ra ADR tồn tại dài ngày hoặc không thể chịu đựng được nhưng hết khi ngừng thuốc.

Uống:

Rất thường gặp, ADR > 10/100

Chóng mặt (14%).

Thường gặp, 1/100 < ADR < 1/100

Tim mạch: Hạ huyết áp, nhịp tim nhanh.

Thần kinh trung ương: Nhức đầu (2%), mệt.

Da: Ban (2%), ngứa.

Dạ dày - ruột: Rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, nôn), đau bụng (6%), tiêu chảy.

Hô hấp: Khó thở.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Giãn mạch ngoại vi, đỏ bừng, ngất, phù, đau thắt ngực.

Thần kinh trung ương: Nhức nửa đầu.

Dạ dày - ruột: Ỉa chảy, nôn.

Gan: Rối loạn chức năng gan.

Thần kinh - cơ và xương: Yếu cơ, tăng trương lực cơ.

Hô hấp: Viêm mũi, thở sâu nhanh.

Khác: Phản ứng dị ứng, đau ngực.

Tiêm tĩnh mạch:

Rất thường gặp, ADR > 10/100

Tim mạch: Làm nặng thêm cơn đau thắt ngực (20%).

Thần kinh trung ương: Chóng mặt (12%), nhức đầu (12%).

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Tim mạch: Hạ huyết áp (5%), tăng huyết áp (2%), huyết áp không ổn định (2%), ĐTD có bất thường (thay đổi ST-T, ngoại tâm thu; 5% đến 8%), đau (3%), nhịp tim nhanh (3%).

Thần kinh trung ương: Đỏ bừng (3%), mệt (1%).

Tiêu hóa: Buồn nôn (5%).

Thần kinh cơ và xương: Dị cảm (1%).

Hô hấp: Khó thở (3%).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

(Giới hạn vào những ADR quan trọng hoặc đe dọa tính mạng)

Đau bụng, phối hợp không bình thường, phản ứng dị ứng (ngứa, ban da, mày đay), ăn ngon miệng hơn, loạn nhịp (nhịp nhanh thất, nhịp chậm, phong bế nhĩ thất, rung tâm nhĩ, suy tim), đau khớp, suy nhược, đau lưng, đau ngực, co thắt phế quản, bệnh cơ tim, ho, mất nhân cách, vã mồ hôi, khô miệng, rối loạn vị giác, rối loạn tiêu hóa, khó nuốt, đau tai, ĐTD có bất thường (không quy định rõ), phù nề, ợ hơi, đầy hơi, tăng trương lực, tăng thông khí, phản ứng tại chỗ tiêm, chân di chuyển khó khăn, khập khiễng lúc không, khó ờ, hồi máu cơ tim, đau cơ, hạ huyết áp tư thế đứng, tim đập nhanh, đau đáy chậu, viêm họng, đau màng phổi, đau thận, viêm mũi, lạnh run, chóng mặt, thị lực thất thường.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trong trường hợp có ADR tồn tại dài ngày hoặc không thể chịu đựng được, nên ngừng dùng dipyridamol, ADR này sẽ mất đi.

Khi dùng thuốc tiêm tĩnh mạch dipyridamol giúp tái tưới máu cơ tim bằng thali cần chuẩn bị sẵn thuốc tiêm aminophylin để làm giảm những tác dụng không mong muốn như co thắt phế quản hoặc đau ngực. Cần theo dõi dấu hiệu sống trong khi truyền hoặc trong 10 - 15 phút sau khi truyền dipyridamol và cần làm điện tâm đồ, dùng tối thiểu một sóng điện tâm ở ngực. Nếu bị co thắt phế quản hoặc đau ngực nặng, cần phải tiêm tĩnh mạch chậm aminophylin (tốc độ 50 - 100 mg trong 30 - 60 giây) với liều từ 50 - 250 mg.

Người bệnh bị hạ huyết áp nặng phải được đặt nằm ngửa, đầu thấp và nghiêng, nếu cần, trước khi tiêm aminophylin. Nếu dùng liều khuyến cáo cao nhất của aminophylin (250 mg) mà không làm giảm được đau ngực trong vòng vài phút, có thể cho đặt dưới lưỡi nitroglycerin. Nếu vẫn tiếp tục bị đau ngực mặc dù đã dùng liệu pháp kết hợp như trên, thì cần xem xét đến khả năng hồi máu cơ tim. Nếu điều kiện lâm sàng của người bệnh có tác dụng không mong muốn cho phép được chậm trễ 1 phút, thì có thể thực hiện tạo hình ảnh với thali trong một thời gian như vậy trước khi làm thay đổi hoàn toàn tác dụng dược lý của dipyridamol.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Dipyridamol được dùng uống hoặc tiêm tĩnh mạch.

Uống: Uống với nước lúc đói, 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi ăn, có thể uống với sữa hoặc thức ăn để giảm khó chịu đường tiêu hóa. Đối với nang hỗn hợp cố định của dipyridamol giải phóng chậm và aspirin, phải nuốt cả viên không được nhai; có thể uống nang này vào lúc nào cũng được, dói cũng như no.

Tiêm tĩnh mạch: Trước khi tiêm tĩnh mạch, phải pha loãng thuốc tiêm dipyridamol tối thiểu với 2 lần thể tích thuốc tiêm với dung

dịch tiêm natri clorid 0,45%, dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc dung dịch tiêm dextrose 5% để có thể tích cuối cùng khoảng 20 - 50 ml. Truyền dipyridamol không pha loãng có thể gây kích ứng tại chỗ.

Liều lượng

Liều dipyridamol thường dùng cho người lớn, khi uống cùng với thuốc chống đông coumarin để dự phòng biến chứng huyết khối tắc mạch sau thay van tim là 75 - 100 mg, 4 lần mỗi ngày, trước khi ăn.

Liều uống thường dùng cho trẻ em là 3 - 6 mg/kg/ngày, chia thành 3 liều nhỏ.

Khi dùng dạng thuốc giải phóng chậm (nang Persantine chậm), dùng đơn độc hoặc dùng với aspirin, để dự phòng thử phát đột quy thiếu máu cục bộ và con thiếu máu cục bộ nhất thời hoặc phối hợp với thuốc uống chống đông để dự phòng huyết khối nghẽn mạch do van tim nhân tạo, liều thường dùng cho người lớn là 200 mg/lần, ngày 2 lần, nên uống cùng thức ăn.

Tiêm tĩnh mạch dipyridamol để thăm dò chức năng của hệ tim mạch: Chụp láp lánh cơ tim, siêu âm tim. Thủ stress dipyridamol (đánh giá tưới máu cơ tim): Truyền tĩnh mạch dipyridamol với tốc độ 0,142 mg/kg/phút (tổng liều là 0,57 mg/kg); liều tối đa 60 mg; tiêm thali-201 trong vòng 5 phút sau khi tiêm xong dipyridamol. Úc chế ngưng tập tiểu cầu: Truyền tĩnh mạch 250 mg/ngày với tốc độ 10 mg/giờ; liều tối đa 400 mg/ngày (dùng liều thấp hơn với aspirin).

Tương tác thuốc

Vì dipyridamol có thể úc chế ngưng tập tiểu cầu, cần theo dõi chặt chẽ người bệnh dùng đồng thời heparin và dipyridamol để phòng chảy máu; tuy nhiên, chưa xác định được tỷ lệ thực sự của phản ứng này.

Với liều 400 mg mỗi ngày, dipyridamol không ảnh hưởng đến thời gian prothrombin và có thể dùng được cùng với thuốc chống đông đường uống. Dùng đồng thời dipyridamol và warfarin có vẻ không làm tăng tần số hoặc mức độ nghiêm trọng về chảy máu so với dùng warfarin một mình. Tuy nhiên, một số nhà lâm sàng khuyên nên duy trì thời gian prothrombin ở giới hạn thấp của phạm vi điều trị, khi dùng đồng thời những thuốc này, để tránh biến chứng chảy máu. Dipyridamol có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương và tác dụng tim mạch của adenosin; có thể cần phải điều chỉnh liều adenosin. Methylxanthin là những chất đối kháng cạnh tranh thụ thể adenosine và aminophylin là thuốc có hiệu quả để chấm dứt các tác dụng không mong muốn kéo dài của dipyridamol. Dùng các dẫn xuất khác của xanthin (thí dụ, cafein) hoặc các liều duy trì của thuốc uống theophyllin có thể làm mất tác dụng giãn mạch vành của dipyridamol và đưa đến kết quả tạo hình ảnh của thali âm tính giả. Ở người bệnh được điều trị chứng nhược cơ nặng bằng chất kháng cholinesterase, dùng đồng thời với dipyridamol có thể giảm tác dụng kháng cholinesterase của những loại chất úc chế như thế và có khả năng làm trầm trọng thêm chứng nhược cơ nặng.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén dipyridamol trong những lọ kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 15 °C đến dưới 30 °C.

Bảo quản thành phẩm hỗn hợp cố định của dipyridamol giải phóng chậm và aspirin ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh độ ẩm cao.

Bảo quản thuốc tiêm dipyridamol ở nhiệt độ 15 - 25 °C, tránh làm đông lạnh và tránh ánh sáng. Không được trộn dipyridamol với các thuốc khác trong cùng bơm tiêm hoặc cùng bình tiêm truyền. Cần kiểm tra bằng mắt các thuốc tiêm trước khi dùng về sự vẫn đục và sự biến màu bất cứ khi nào bình chứa và dung dịch cho phép.

Quá liều và xử trí

Có ít thông tin về độc tính cấp của dipyridamol ở người. Dùng

dipyridamol quá liều có thể gây những triệu chứng chủ yếu do tăng mạnh tác dụng được lý thường thấy của thuốc. Nếu giảm huyết áp, thường chỉ trong thời gian ngắn; tuy nhiên, khi cần, có thể dùng một thuốc co mạch. Thảm tách máu không có hiệu quả trong xử trí quá liều dipyridamol, vì thuốc này gắn vào protein với tỷ lệ cao.

Thông tin qui chế

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

DISOPYRAMID

Tên chung quốc tế: Disopyramide.

Mã ATC: C01BA03.

Loại thuốc: Thuốc chống loạn nhịp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Hàm lượng và liều lượng được biểu thị theo dạng disopyramid base. 1,3 g disopyramid phosphat tương đương với 1 g disopyramid base. Nang: 100 mg, 150 mg (dùng dưới dạng disopyramid phosphat hoặc dạng base).

Viên nang giải phóng kéo dài: 100 mg, 150 mg (dùng dưới dạng disopyramid phosphat).

Viên nén: 250 mg (dùng dưới dạng phosphat).

Thuốc tiêm: 10 mg/ml, ống 5 ml (dùng dưới dạng phosphat).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Disopyramid là thuốc chống loạn nhịp nhóm IA, tương tự quinidin và procainamid, có tác dụng ức chế cơ tim, làm giảm tính dễ bị kích thích, tốc độ dẫn truyền và tính co của cơ tim. Disopyramid, giống như quinidin và procainamid, cũng có những tính chất kháng cholinergic có thể làm thay đổi những tác dụng trực tiếp trên cơ tim.

Disopyramid là một thuốc chống loạn nhịp nhóm I (ổn định màng). Giống như những thuốc chống loạn nhịp nhóm I khác, disopyramid gắn kết với những kênh natri nhanh ở trạng thái không hoạt động và như vậy làm giảm tốc độ khử cực tâm trương ở những tế bào có tính tự động tăng.

Giống như quinidin, procainamid và lidocain, disopyramid xóa tính tự động trong hệ His-Purkinje. Disopyramid làm giảm tính tự động của những ống phát sinh loạn nhịp thất và nhĩ, rút ngắn hoặc không làm thay đổi thời gian phục hồi của nút xoang và làm giảm tốc độ dẫn truyền trong nhĩ và thất. Với những liều thường dùng, thuốc ít tác dụng trên tốc độ dẫn truyền qua nút nhĩ - thất hoặc hệ thống His-Purkinje, nhưng giảm tốc độ dẫn truyền qua đường phụ. Disopyramid thường kéo dài thời kỳ trơ hữu hiệu của nhĩ và thất. Thuốc thường ít có tác dụng trên thời kỳ trơ hữu hiệu của nút nhĩ - thất hoặc hệ His-Purkinje. Tuy vậy, không tiên đoán được tác dụng trên nút nhĩ - thất ở những người bệnh có rối loạn dẫn truyền từ trước. Với những liều thường dùng, disopyramid ít gây hoặc không gây kéo dài khoảng PR hoặc phức hợp QRS, nhưng khoảng QT hoặc khoảng QT hiệu chỉnh theo tốc độ (Q - Tc) có thể bị kéo dài. Với liều điều trị, disopyramid ít tác dụng trên tần số xoang lúc nghỉ và có tác dụng trực tiếp giảm sức co cơ tim. Ở người bệnh không có rối loạn chức năng co tim, cung lượng tim thường giảm 10 - 15%. Với những liều uống thường dùng, disopyramid thường không ảnh hưởng đến huyết áp. Hiếm khi xảy ra hạ huyết áp; huyết áp tâm thu giảm nhiều hơn huyết áp tâm trương. Disopyramid thường như không có tác dụng alpha- hoặc beta-adrenergic. Thuốc có tác dụng kháng cholinergic trên hệ tiêu hóa và hệ niệu - sinh dục.

In vitro, hoạt tính kháng cholinergic của disopyramid khoảng 0,06% so với atropin.

Dược động học

Disopyramid phosphat được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa và 60 - 83% của liều vào đại tuân hoàn dưới dạng không đổi.

Nồng độ disopyramid trong huyết tương, cần thiết để có đáp ứng điều trị, thay đổi theo loại loạn nhịp tim, mức độ nghiêm trọng, thời gian kéo dài loạn nhịp và độ nhạy cảm của người bệnh đối với thuốc. Sau một liều uống 200 - 300 mg, tác dụng thường bắt đầu trong vòng từ 30 phút đến 3,5 giờ và kéo dài 1,5 - 8,5 giờ.

Disopyramid được phân bố khắp dịch ngoài tế bào của cơ thể nhưng không gắn rộng rãi vào các mô. Ở nồng độ có tác dụng điều trị trong huyết tương, disopyramid trong máu được phân bố gần bằng nhau giữa huyết tương và hồng cầu. Ở người bệnh suy thận, thể tích phân bố hơi giảm.

Tỷ lệ disopyramid gắn vào protein huyết tương thay đổi và giảm khi nồng độ thuốc và các chất chuyển hóa tăng; ở nồng độ có tác dụng điều trị trong huyết tương, disopyramid gắn với protein khoảng 50 - 65%.

Nửa đời trong huyết tương của disopyramid thay đổi từ 4 - 10 giờ trung bình 6,7 giờ và kéo dài ở người bệnh suy gan hoặc thận hoặc suy tim. Ở người bệnh có độ thanh thải creatinin dưới 40 ml/phút, nửa đời trong huyết tương biến đổi từ 8 - 18 giờ.

Disopyramid chuyển hóa trong gan thông qua cytochrom P₄₅₀ CYP3A4. Ở người khỏe mạnh, nồng độ trong huyết tương của chất chuyển hóa N-monodealkyl hóa của disopyramid là khoảng 10%. Chất chuyển hóa N-monodealkyl hóa có hoạt tính chống loạn nhịp yếu hơn, nhưng có hoạt tính kháng cholinergic mạnh hơn disopyramid. Khoảng 40 - 60% liều disopyramid uống được thải trừ trong nước tiểu dưới dạng không thay đổi, 15 - 25% dưới dạng N-monodealkyl hóa, và khoảng 10% là những chất chuyển hóa không xác định; khoảng 10% được bài tiết trong phân dưới dạng thuốc không thay đổi và các chất chuyển hóa. pH nước tiểu dường như không ảnh hưởng đến mức thải trừ disopyramid qua thận. Thuốc được loại trừ bằng phương pháp thảm tách máu.

Chỉ định

Disopyramid được dùng để chặn và dự phòng tái phát loạn nhịp thất (ví dụ, nhịp nhanh thất kéo dài) để dọa sự sống, đặc biệt loạn nhịp thất sau nhồi máu cơ tim.

Dự phòng và điều trị nhịp tim nhanh trên thất (rung, cuồng động nhĩ, nhất là có nhịp thất chậm).

Chống chỉ định

Chống chỉ định disopyramid khi có sốc tim hoặc блок nhĩ - thất độ hai hoặc ba (nếu không đặt thiết bị tạo nhịp tim), khoảng QT kéo dài bẩm sinh, suy tim sung huyết mất bù hoặc có giảm huyết áp, khi đã biết có mẫn cảm với thuốc.

Chống chỉ định dùng đồng thời disopyramid và sparfloxacin.

Thận trọng

Cũng như những thuốc chống loạn nhịp khác để điều trị loạn nhịp để dọa sự sống, phải bắt đầu liệu pháp disopyramid ở bệnh viện.

Vì disopyramid có khả năng gây loạn nhịp và vì các thuốc chống loạn nhịp không chứng tỏ làm tăng thời gian sống đối với những người bệnh có loạn nhịp không dọa tính mạng, disopyramid, cũng như những thuốc chống loạn nhịp khác, chỉ dành cho người bệnh có loạn nhịp thất để dọa sự sống, không nên dùng disopyramid cho loạn nhịp tim ít nghiêm trọng. Tránh dùng disopyramid để điều trị người bệnh có ngoại tâm thu thất vô triệu chứng.

Vì disopyramid có tác dụng kháng cholinergic, nên không được dùng cho người bệnh đã bị bí tiểu tiện, trừ phi đã áp dụng những biện pháp điều trị bí tiểu tiện. Phải dùng thận trọng disopyramid ở những người bệnh có tiền sử gia đình về tăng nhãn áp góc đóng, và không được dùng disopyramid cho người bệnh có tăng nhãn áp

góc đóng, trừ phi có dùng liệu pháp cholinergic (ví dụ, thuốc nhỏ mắt pilocarpin) để làm mất những tác dụng kháng cholinergic của thuốc đối với mắt. Phải dùng disopyramid đặc biệt thận trọng ở những người bệnh có bệnh nhược cơ vì thuốc có thể làm sớm xảy ra cơn nhược cơ ở những người bệnh này.

Phải điều trị kali huyết, nếu bị trước khi dùng disopyramid vì thuốc có thể không hiệu quả ở những người bệnh giảm kali huyết. Không dùng disopyramid cho những người bệnh có suy tim sung huyết mắt bù, trừ phi suy tim có đáp ứng với liệu pháp tối ưu (gồm cả việc điều trị bằng digitalis) và khi do một loạn nhịp (đáp ứng tốt với disopyramid) gây nên hoặc làm trầm trọng thêm; phải theo dõi cẩn thận người bệnh.

Người bệnh có khoảng QT kéo dài do quinidin có thể có nguy cơ đặc biệt phát triển QT kéo dài và loạn nhịp xâu đi trong khi điều trị bằng disopyramid. Người bệnh có cuồng động hoặc rung nhĩ phải được điều trị bằng digitalis trước khi dùng disopyramid để đảm bảo tăng dần truyền nhĩ - thất không dẫn tới nhịp thất nhanh. Phải dùng thận trọng disopyramid cho người bệnh có hội chứng suy nút xoang (gồm hội chứng nhịp chậm - nhịp nhanh), hội chứng Wolff-Parkinson-White, hoặc блóс nhánh bó His, vì không tiên đoán được tác dụng của thuốc trong những bệnh đó.

Khi dùng disopyramid, cần xem xét khả năng hạ đường huyết ở người có những bệnh như suy tim sung huyết, suy dinh dưỡng mạn tính, bệnh gan hoặc thận hoặc đang dùng những thuốc (ví dụ, thuốc chẹn beta-adrenergic, rượu) có thể làm tổn hại cơ chế thông thường điều hòa glucose khi không ăn; ở những người bệnh này, phải theo dõi cẩn thận glucose huyết.

Phải dùng disopyramid thận trọng và giảm liều ở người bệnh suy thận hoặc gan. Phải theo dõi cẩn thận điện tâm đồ ở những người bệnh này.

Thời kỳ mang thai

Disopyramid đi qua nhau thai. Cho đến nay chưa có nghiên cứu đầy đủ và đã được kiểm tra về việc dùng disopyramid phosphat ở người mang thai; kinh nghiệm sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai còn hạn chế. Không thể loại trừ khả năng thuốc gây độc hại đối với thai. Có báo cáo là disopyramid kích thích co bóp tử cung mang thai. Chỉ dùng disopyramid trong thời kỳ mang thai khi những lợi ích có thể đạt được biện minh cho những nguy cơ có thể xảy ra đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Disopyramid được phân bố trong sữa và tìm thấy thuốc trong huyết tương của trẻ. Do vậy, cần phải theo dõi các tác dụng không mong muốn của thuốc ở trẻ em đặc biệt là các tác dụng kháng muscarinic. Vì có thể xảy ra những tác dụng không mong muốn nghiêm trọng ở trẻ bú mẹ, cần cân nhắc xem nên ngừng cho bú hay ngừng dùng thuốc, tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR trên tim mạch là hạ huyết áp và suy tim. ADR thường gặp phụ thuộc vào liều và có liên quan với tính kháng cholinergic của thuốc. ADR này có thể nhất thời, nhưng có thể lâu dài hoặc nghiêm trọng. Bí tiểu tiện là tác dụng kháng cholinergic nghiêm trọng nhất. *Thường gặp, ADR > 1/100*

Niệu - sinh dục: Bí tiểu tiện, suy giảm tình dục.

Tim mạch: Đau ngực, suy tim, hạ huyết áp.

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm kali huyết.

Tiêu hóa: Đau dạ dày, trướng bụng, khô miệng, táo bón, buồn nôn.

Thần kinh - cơ và xương: Yếu cơ.

Mắt: Nhìn mờ.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Ngất và rối loạn dẫn truyền, bao gồm блóс nhĩ - thất,

giãn rộng phύc hợp QRS và kéo dài khoảng QT.

Hệ thần kinh trung ương: Mệt mỏi, khó chịu, kích động, loạn tâm thần cấp, trầm cảm, chóng mặt, nhức đầu, đau đớn.

Da: Ban toàn thân.

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm đường huyết, có thể gây co bóp tử cung mang thai, tăng kali huyết có thể làm tăng độc tính, tăng cholesterol và triglycerid huyết.

Tiêu hóa: Táo bón, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đầy hơi, chán ăn, tăng cân, họng khô.

Gan: Ứ mật ở gan, tăng các enzym gan.

Mắt: Mắt khô.

Hô hấp: Khó thở, mũi khô.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu hạ huyết áp xảy ra ở người bệnh đang dùng disopyramid và không phải do loạn nhịp gây nên, phải ngừng disopyramid và nếu cần, chỉ bắt đầu lại với liều lượng thấp hơn, sau khi đã giải quyết hạ huyết áp.

Nếu suy tim sung huyết tăng nặng dần xảy ra ở người bệnh đang dùng disopyramid, phải ngừng disopyramid và nếu cần, chỉ bắt đầu lại với liều lượng thấp hơn, sau khi đã giải quyết suy tim.

Nếu блóс nhĩ - thất độ 1 phát triển ở người bệnh đang dùng disopyramid, phải giảm liều lượng. Nếu блóс nhĩ - thất độ 1 vẫn tồn tại, phải cân nhắc giữa lợi ích của việc chống loạn nhịp bằng disopyramid và nguy cơ có thể xảy ra блóс nhĩ - thất ở mức độ cao hơn. Nếu xảy ra блóс nhĩ - thất độ 2 hoặc độ 3, hoặc блóс một, hai, hoặc ba nhánh của bó His, phải ngừng thuốc, trừ phi nhịp thất được kiểm soát đầy đủ bằng máy tạo nhịp. Khi phýc hợp QRS giãn quá rộng hoặc khoảng QT kéo dài xuất hiện, phải theo dõi chặt chẽ người bệnh và phải ngừng thuốc nếu phýc hợp QRS giãn rộng hoặc khoảng QT kéo dài tới 25 - 50%.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Cần theo dõi điện tâm đồ trong khi điều trị bằng disopyramid, đặc biệt khi dùng thuốc cho người bệnh có nguy cơ cao về ADR như người có bệnh tim nặng, tăng huyết áp, hoặc bệnh gan hoặc thận.

Liều lượng

Liều disopyramid được biểu thi theo disopyramid base.

Phải hiệu chỉnh liều lượng cẩn thận tùy theo yêu cầu và đáp ứng cá nhân, trạng thái chung và trạng thái tim mạch của người bệnh. Phải giảm liều ở người bệnh suy thận vừa hoặc nặng, suy gan, có bệnh cơ tim, khả năng mất bù của tim, nhồi máu cơ tim cấp tính, và cân nặng dưới 50 kg.

Nồng độ disopyramid trong huyết tương khoảng 2 - 4 microgam/ml thường cần thiết để trị loạn nhịp thất; một số người bệnh cần dùng tới 7 microgam/ml để trị và dự phòng tái phát nhịp thất nhanh khó chữa. Độc tính tim mạch thường liên quan đến nồng độ disopyramid trong huyết tương lớn hơn 9 microgam/ml.

Liều disopyramid thường dùng cho người lớn là 400 - 800 mg mỗi ngày, chia thành nhiều liều nhỏ. Liều disopyramid thường dùng cho người lớn cân nặng hơn 50 kg là 150 mg, cứ 6 giờ một lần, dưới dạng nang thường hoặc 300 mg, cứ 12 giờ một lần, dưới dạng nang giải phóng kéo dài. Liều disopyramid thường dùng cho người lớn cân nặng dưới 50 kg là 100 mg, cứ 6 giờ một lần, dưới dạng nang thường hoặc 200 mg, cứ 12 giờ một lần, dưới dạng nang giải phóng kéo dài.

Khi cần kiểm soát nhanh loạn nhịp thất, có thể bắt đầu điều trị với 300 mg disopyramid (200 mg đối với người cân nặng dưới 50 kg) và sau đó là 150 mg, cứ 6 giờ một lần (nang thường); khi cần kiểm soát nhanh loạn nhịp thất không được dùng nang giải phóng kéo dài lúc bắt đầu điều trị.

Thường đạt được tác dụng điều trị ở 0,5 - 3 giờ sau khi dùng một liều nạp ban đầu 300 mg. Nếu không có đáp ứng điều trị và không có tác dụng độc xảy ra trong vòng 6 giờ sau liều ban đầu 300 mg, có thể dùng liều 200 mg với nang thường cứ 6 giờ một lần. Nếu không có đáp ứng với liều này trong vòng 48 giờ, phải ngừng thuốc và áp dụng liệu pháp khác hoặc phải cho người bệnh nằm viện, đánh giá cẩn thận, và theo dõi liên tục trong khi tăng liều disopyramid lên 250 mg hoặc 300 mg, cứ 6 giờ một lần. Ở một số ít người bệnh có nhịp thất nhanh nặng khó chữa, cần dùng tối 400 mg, cứ 6 giờ một lần. Ở người bệnh có bệnh cơ tim hoặc có thể tim mắt bù, không được dùng liều nạp ban đầu, liều ban đầu không được dùng quá 100 mg và cứ 6 giờ một lần. Phải hiệu chỉnh liều lượng cẩn thận trong khi theo dõi chặt chẽ người bệnh về hạ huyết áp và/hoặc suy tim sung huyết.

Disopyramid có thể được tiêm chậm tĩnh mạch với liều 2 mg/kg thể trọng, tối đa không vượt quá 150 mg với tốc độ dưới 30mg/phút. Sau khi tiêm chậm tĩnh mạch, cho người bệnh uống ngay 200 mg disopyramid và cứ cách 8 giờ cho uống một lần trong 24 giờ. Trường hợp tái xuất hiện loạn nhịp có thể tiêm chậm tĩnh mạch nhắc lại liều 4 mg/kg và không vượt quá 300 mg trong một giờ đầu. Tổng liều cả tiêm tĩnh mạch và uống không vượt quá 800 mg/ngày. Disopyramid có thể được truyền tĩnh mạch với liều 400 microgam/kg thể trọng trong một giờ hoặc 20 - 30 mg trong một giờ và tối đa không vượt quá 800 mg/ngày.

Khi người bệnh có chức năng thận bình thường đang dùng quinidin sulfat hoặc procainamid đổi sang dùng disopyramid, phải cho liều disopyramid thường dùng (không có liều nạp ban đầu) sau 6 - 12 giờ liều quinidin sulfat cuối cùng hoặc 3 - 6 giờ sau liều procainamid cuối cùng. Nếu ngừng quinidin hoặc procainamid có thể gây loạn nhịp đe dọa sự sống, người bệnh phải nằm bệnh viện và được theo dõi chặt chẽ. Khi đổi dạng thuốc từ nang thường disopyramid sang nang giải phóng kéo dài, có thể bắt đầu dùng nang giải phóng kéo dài 6 giờ sau khi dùng nang thường cuối cùng. Ở trẻ em, chia tổng liều dùng mỗi ngày thành những liều nhỏ bằng nhau, cứ 6 giờ dùng một lần hoặc ở những khoảng cách thời gian theo nhu cầu cá nhân. Bệnh nhi phải nằm bệnh viện trong thời gian đầu điều trị và phải bắt đầu đợt liều với mức thấp nhất trong phạm vi liều lượng khuyên dùng; phải theo dõi chặt chẽ nồng độ thuốc trong huyết tương và đáp ứng điều trị. Liều lượng disopyramid gợi ý dùng cho bệnh nhi là 10 - 30 mg/kg/ngày đối với trẻ em dưới 1 tuổi; 10 - 20 mg/kg/ngày đối với trẻ em 1 - 4 tuổi; 10 - 15 mg/kg/ngày đối với trẻ em 4 - 12 tuổi và 6 - 15 mg/kg/ngày đối với trẻ em 12 - 18 tuổi.

Liều lượng trong trường hợp suy giảm chức năng thận và gan:

Ở người bệnh có suy giảm trung bình chức năng thận (độ thanh thải creatinin lớn hơn 40 ml/phút) hoặc suy gan, liều disopyramid thường dùng là 100 mg, cứ 6 giờ một lần, dưới dạng nang thường hoặc 200 mg, cứ 12 giờ một lần, dưới dạng nang giải phóng chậm. Để kiểm soát nhanh nhịp nhanh thất ở những người bệnh này, có thể dùng liều bắt đầu 200 mg (dưới dạng nang thường).

Ở người bệnh có suy giảm nặng chức năng thận (độ thanh thải creatinin bằng hoặc dưới 40 ml/phút), liều thường dùng disopyramid (nang thường) là 100 mg (có hoặc không có liều ban đầu 150 mg) dùng ở những khoảng cách xấp xỉ dưới đây tùy theo độ thanh thải creatinin của người bệnh:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Khoảng cách dùng thuốc
30 - 40	cách 8 giờ 1 lần
15 - 30	cách 12 giờ 1 lần
< 15	cách 24 giờ 1 lần

Không dùng nang giải phóng kéo dài cho người bệnh có độ thanh thải creatinin bằng hoặc dưới 40 ml/phút.

Cần theo dõi điện tim cho bệnh nhân khi dùng disopyramid đường uống liều cao hoặc tiêm tĩnh mạch.

Tương tác thuốc

Thuốc chống loạn nhịp: Khi dùng đồng thời disopyramid với những thuốc chống loạn nhịp khác như quinidin, procainamid, lidocain, encainid, flecainid hoặc propafenon, tác dụng trên tim có thể cộng hợp hoặc đối kháng và độc tính có thể cộng hợp. Việc sử dụng đồng thời disopyramid và những thuốc chống loạn nhịp này chỉ nên dành để điều trị loạn nhịp đe dọa sự sống không đáp ứng với liệu pháp dùng một thuốc. Việc sử dụng đồng thời quinidin và disopyramid đã dẫn đến tăng nhẹ nồng độ disopyramid trong huyết tương và giảm nhẹ nồng độ quinidin trong huyết tương. Disopyramid không làm tăng nồng độ digoxin trong huyết tương.

Không nên dùng đồng thời disopyramid với verapamil tiêm tĩnh mạch hoặc uống, vì có thể có sự cộng hưởng tác dụng và suy chức năng thất trái. Phải ngừng disopyramid 48 giờ trước khi bắt đầu dùng verapamil và không được dùng lại disopyramid cho tới 24 giờ sau khi ngừng verapamil.

Thuốc kháng cholinergic: Tác dụng kháng cholinergic của disopyramid có thể cộng hưởng với những thuốc kháng cholinergic.

Thuốc ảnh hưởng đến enzym microsomal gan:

Sự chuyển hóa của disopyramid qua CYP3A4 có thể bị ảnh hưởng bởi các chất gây cảm ứng tăng sinh hoặc ức chế enzym đưa đến thay đổi nồng độ thuốc trong máu và tốc độ thải trừ của thuốc.

Những thuốc gây cảm ứng CYP3A4 có thể làm tăng nhanh chuyển hóa disopyramid làm giảm nồng độ thuốc trong máu, giảm tác dụng: Phenytoin, phenobarbital, rifamycin. Khi dùng đồng thời những thuốc gây cảm ứng enzym microsomal gan với disopyramid, phải theo dõi chặt chẽ nồng độ disopyramid trong huyết thanh để tránh nồng độ dưới mức có tác dụng điều trị.

Những thuốc gây ức chế CYP3A4 có thể làm giảm chuyển hóa disopyramid, làm tăng nồng độ thuốc trong máu, gây tăng tác dụng và độc tính (kéo dài khoảng QT và nhịp thất nhanh đa dạng): Erythromycin, azithromycin, clarithromycin, sparfloxacin. Khi dùng đồng thời những thuốc gây ức chế enzym microsomal gan với disopyramid, phải theo dõi chặt chẽ nồng độ disopyramid trong huyết thanh để tránh nồng độ vượt mức có tác dụng điều trị.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc disopyramid phosphate trong lọ kín, ở nhiệt độ 30 °C hoặc thấp hơn.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng:

Quá liều disopyramid gây những tác dụng kháng cholinergic, mất ý thức, hạ huyết áp, ngừng thở, những cơn ngạt thở, rối loạn dẫn truyền tim, loạn nhịp, phức hợp QRS và khoảng QT giãn rộng, nhịp tim chậm, suy tim sung huyết, vô tâm thu, và cơn động kinh. Quá liều disopyramid đã gây tử vong.

Xử trí:

Phải điều trị nhanh và mạnh khi quá liều disopyramid ngay cả khi không có triệu chứng. Không có thuốc giải độc đặc hiệu đối với ngộ độc disopyramid. Điều trị quá liều disopyramid gồm gây nôn hoặc rửa dạ dày, liệu pháp hỗ trợ và theo dõi điện tâm đồ. Nếu cần, có thể sử dụng glycosid trợ tim, thuốc lợi tiểu, thuốc tăng huyết áp và thuốc tác dụng giống thần kinh giao cảm (ví dụ, isoproterenol, dopamin), và có thể dùng máy hô hấp hỗ trợ. Nếu xảy ra блок nhĩ - thất nặng, có thể đặt máy tạo nhịp tim tạm thời. Thảm tách máu có thể có ích.

DISULFIRAM

Tên chung quốc tế: Disulfiram.

Mã ATC: N07BB01, P03AA04.

Loại thuốc: Thuốc ức chế aldehyd dehydrogenase. Thuốc cai rượu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén uống: 200 mg, 250 mg, 500 mg.

Được lý và cơ chế tác dụng

Disulfiram là thuốc hỗ trợ điều trị nghiện rượu mạn tính. Disulfiram không phải là thuốc chữa khỏi bệnh và dường như tác dụng điều trị chỉ có ít giá trị, nếu không có sự quyết tâm của bệnh nhân và sự hỗ trợ của liệu pháp tâm thần.

Disulfiram ức chế aldehyd dehydrogenase, là một enzym cần thiết để oxy hóa acetaldehyd, chất này là một chất chuyển hóa của rượu. Kết quả là, acetaldehyd tích tụ trong máu gây nên nhiều triệu chứng rất khó chịu, do phản ứng disulfiram - alcol, xuất hiện ngay khi vừa uống, thậm chí chỉ uống với lượng nhỏ. Khi uống một lượng nhỏ rượu, sau khi uống disulfiram, nồng độ acetaldehyd trong máu có thể tăng gấp 5 - 10 lần nồng độ trước khi uống disulfiram. Nồng độ cao acetaldehyd trong máu được coi là đã gây ra các triệu chứng khó chịu của phản ứng disulfiram - alcol, nhưng một số nhà nghiên cứu lại cho rằng, các triệu chứng khó chịu này là do tạo thành hợp chất amoni bậc 4, một số khác lại cho là do chất chuyển hóa carbon disulfid của disulfiram. Các triệu chứng khó chịu disulfiram - alcol gồm có: Mắt đỏ, mạch đập mạnh, đau đầu kiết giật, khó thở, buồn nôn, nôn, vã mồ hôi, khát, đau ngực, đánh trống ngực, tăng thông khí, tim đập nhanh, hạ huyết áp, ngất, lo âu, yếu cơ, chóng mặt, nhìn mờ và lú lẫn. Các triệu chứng này có thể xuất hiện ngay khi uống rượu và kéo dài 10 phút nếu nhẹ hoặc 30 phút nếu trung bình hoặc vài giờ nếu nặng. Người ta khuyến cáo rằng, sự điều trị nên được thực hiện ở bệnh viện hoặc những cơ sở chuyên biệt, để có điều kiện theo dõi bệnh nhân chặt chẽ.

Được động học

Hấp thu: Disulfiram uống được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa; tuy vậy, có thể phải cần đến 3 - 12 giờ trước khi có tác dụng. Phản ứng độc với rượu còn kéo dài 1 - 2 tuần nữa sau khi ngừng uống disulfiram. Trong thời gian điều trị duy trì, 1 liều 500 mg disulfiram cho nồng độ trung bình trong máu 2,4 microgam/ml trong vòng 4 giờ. Thái trù: Disulfiram chuyển hóa từ từ ở gan thành diethylthiocarbamat, diethylamin, carbondisulfid. Khoảng 5 - 20% liều uống không được hấp thu và thải qua phân dưới dạng không đổi. Còn lại hầu hết được thải qua nước tiểu dạng sulfat tự do và este hóa. Một phần nhỏ disulfiram có thể thải qua phổi trong khí thở ra dưới dạng carbon disulfid. Nghiên cứu với chất đồng vị phóng xạ cho thấy tới 20% disulfiram đã được hấp thu sẽ còn ở lại trong cơ thể 6 ngày sau khi dùng một liều 2 g; do đó cần quan tâm đến khả năng tích lũy của disulfiram.

Chỉ định

Điều trị nghiện rượu mạn tính. Chỉ có thầy thuốc mới được cho dùng disulfiram, và thường bắt đầu điều trị tại bệnh viện.

Chống chỉ định

Ngộ độc rượu, bệnh tim mạch, loạn thần.

Quá mẫn với disulfiram hoặc những dẫn chất thiuram khác (như những chất dùng làm thuốc trừ sâu hoặc để lưu hóa cao su). Người bệnh có tiền sử bệnh viêm da tiếp xúc với cao su phải được thử về sự quá mẫn với các dẫn chất thiuram trước khi dùng disulfiram.

Thận trọng

Phải cảnh báo cho người uống disulfiram tránh dùng sirô ho, nước sốt, giấm, rượu ngọt và những chế phẩm khác có chứa rượu. Dùng

ngoài, thuốc xoa hoặc thuốc rửa có cồn, kể cả nước thơm dùng sau khi cạo râu và nước xoa lưng, có thể đủ để gây phản ứng disulfiram - rượu. Cần báo cho người bệnh biết là phản ứng disulfiram - rượu có thể xảy ra nhiều tuần sau khi đã ngừng dùng disulfiram. Người dùng disulfiram phải được thông báo đầy đủ về nguy cơ của liệu pháp disulfiram, hướng dẫn gia đình người bệnh về nguy cơ của phản ứng disulfiram - rượu, và cho họ biết không được dùng disulfiram để điều trị nhiễm độc rượu cấp tính ở người bệnh.

Vì viêm gan do quá mẫn và loạn tạo máu đã xảy ra với disulfiram, nên phải làm xét nghiệm transaminase ban đầu và tiếp theo cứ 10 - 14 ngày một lần. Phải dùng thận trọng, tốt nhất là không dùng disulfiram cho người bệnh đái tháo đường, suy giáp, cơn động kinh, thương tổn não, viêm thận mạn hoặc cấp tính, xơ gan hoặc suy gan, điện não đồ không bình thường, hoặc nghiện nhiều loại thuốc.

Phụ nữ mang thai cũng nên tránh, nếu có thể.

Các nhà sản xuất Mỹ đều kèm theo khuyến cáo, khi điều trị lâu dài, thường xuyên kiểm tra công thức máu và chức năng gan.

Thời kỳ mang thai

Chưa xác định được tính an toàn của việc sử dụng disulfiram trong thời kỳ mang thai. Chỉ sử dụng disulfiram trong thời kỳ mang thai khi kết quả có thể đạt được lợi hơn nguy cơ có thể xảy ra với thai. Chỉ mới ghi nhận được 2 trường hợp trẻ nhỏ bị dị tật chân tay do người mẹ khi mang thai uống disulfiram.

Thời kỳ cho con bú

Chưa xác định được tính an toàn của việc sử dụng disulfiram trong thời kỳ cho con bú. Phải cân nhắc xem hoặc ngừng cho bú hoặc ngừng uống thuốc, có lưu ý đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Chóng mặt, mệt rã thường xảy ra khi điều trị lần đầu. Tiếp theo, các tác dụng khác đã ghi nhận được là: gây phát ban dạng trứng cá, mày đay, mệt nhọc, run, bồn chồn, nhức đầu, chóng mặt, làm thay đổi vị giác, có vị tối hoặc vị kim loại, và rối loạn tiêu hóa nhẹ, đặc biệt trong 2 tuần đầu điều trị.

Thường gặp, ADR >1/100

Hệ thần kinh trung ương: Ngứa lở mợ, nhức đầu, mệt nhọc, thay đổi tâm trạng, độc thần kinh.

Da: Ban.

Tiêu hóa: Du vị kim loại hoặc vị tối.

Sinh dục - niệu: Liệt dương.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Hệ thần kinh trung ương: Bệnh não.

Gan: Viêm gan.

Chú ý: Nếu đang dùng disulfiram mà lại uống rượu, thì sẽ có phản ứng disulfiram - rượu biểu hiện như: đỏ bừng mặt, toát mồ hôi, trụy tim mạch, nhồi máu cơ tim, chóng mặt, động kinh, đau đầu, buồn nôn, khó thở, đau ngực và thậm chí tử vong.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngứa lở mợ, mệt nhọc, liệt dương, nhức đầu và du vị kim loại hoặc vị tối, thường mất đi khi tiếp tục điều trị hoặc tạm thời giảm liều.

Ban da, nếu xảy ra, có thể kiểm soát bằng cách dùng đồng thời thuốc kháng histamin.

Khi dùng disulfiram, đã xảy ra nhiều trường hợp bị viêm gan tối cấp, hoặc ứ mật phải ghép gan, có trường hợp tử vong, nên nhà sản xuất khuyến cáo phải theo dõi test gan lúc bắt đầu điều trị và cứ 10 - 14 ngày làm 1 lần, đồng thời, phải giám sát huyết đồ và sinh hóa máu. Phải báo cáo ngay cho thầy thuốc khi thấy mệt mỏi, chán ăn, buồn nôn, nôn, vàng da, nước tiểu sẫm màu.

Dùng liều thấp disulfiram cũng gây ra các ADR về hệ thần kinh,

nhưng ngừng uống rượu đột ngột cũng gây ra các triệu chứng thần kinh, nên rất khó phân biệt. Bệnh não thường giảm trong vòng từ 3 ngày đến 2 tuần sau khi ngừng disulfiram, tuy các triệu chứng có thể kéo dài tới 6 tháng. Viêm dây thần kinh ngoại biên có thể giảm chậm hơn, có khi tới 2 năm.

Điều trị các phản ứng ở người đang dùng liệu pháp disulfiram lại uống rượu thường là hỗ trợ và triệu chứng. Tuy phần lớn phản ứng disulfiram - rượu có thể tự hạn chế và không gây nguy cơ đe doa đời sống người bệnh, vẫn phải xử trí phản ứng này ở trong bệnh viện và cần có đủ thiết bị và thuốc cấp cứu, vì đôi khi xảy ra loạn nhịp tim và hạ huyết áp nghiêm trọng. Có thể hỗ trợ hô hấp bằng thở oxygen hoặc hỗn hợp 95% oxygen và 5% carbon dioxyd. Điều trị phản ứng nặng giống như sốc: Tiêm truyền huyết tương hoặc dung dịch chất điện giải để duy trì tuần hoàn đầy đủ. Có thể dùng ephedrin sulfat để điều trị hạ huyết áp. Có thể xảy ra giảm kali huyết; do đó cần theo dõi nồng độ kali huyết thanh, đặc biệt ở người bệnh dùng chế phẩm digitalis.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Disulfiram được dùng uống dưới dạng viên sủi bọt. Để bảo đảm uống thuốc đều, người bệnh phải uống thuốc dưới sự giám sát chặt chẽ.

Không được dùng disulfiram cho tới khi người bệnh đã nhịn uống rượu được ít nhất 12 giờ, và không bao giờ cho uống thuốc khi người bệnh chưa hiểu biết đầy đủ.

Liều lượng

Trong giai đoạn điều trị ban đầu, dùng liều tối đa 500 mg/ngày trong 1 đến 2 tuần. Sau đó dùng liều duy trì từ 125 đến 500 mg, tùy theo khả năng dung nạp các tác dụng không mong muốn. Liều hàng ngày nên uống vào buổi sáng. Có thể uống liều hàng ngày vào buổi tối nếu có ngủ lơ mơ.

Tiếp tục uống liên tục hàng ngày disulfiram cho tới khi tạo được cơ sở để tự kiềm chế lâu dài. Cần phải điều trị hàng tháng hay hàng năm. Phản ứng với rượu có thể kéo dài tới 14 ngày sau lần uống disulfiram cuối cùng.

Sự mô tả rõ ràng phản ứng disulfiram - rượu là cần thiết và thường phải đủ để răn đe người bệnh không uống rượu trong khi điều trị với disulfiram.

Tương tác thuốc

Disulfiram ảnh hưởng đến chuyển hóa ở gan của rượu, barbiturat, thuốc chống đông máu coumarin, paraldehyd, terfenadin, phenytoin và chất cùng loại, do đó có thể làm tăng nồng độ trong máu và độc tính của những thuốc này. Cần giảm liều thuốc chống đông máu coumarin và điều chỉnh liều phenytoin khi dùng đồng thời với disulfiram. Phải thận trọng khi dùng disulfiram cho người đang điều trị bằng phenytoin.

Không dùng disulfiram đồng thời với paraldehyd, vì giống như rượu, paraldehyd được chuyển hóa thành acetaldehyd trong gan.

Disulfiram có thể làm tăng nửa đời và kéo dài tác dụng của cafein. Người bệnh đang dùng isoniazid trong khi điều trị với disulfiram có thể có thay đổi về hành vi, mắt phai hợp, và dáng đi không vững; phải tránh dùng đồng thời những thuốc này.

Chống chỉ định disulfiram ở người đang dùng metronidazol vì dùng đồng thời đã gây loạn thần cấp tính và lú lẫn ở một số người bệnh.

Amprenavir (uống) chống chỉ định phối hợp với disulfiram.

Dùng đồng thời disulfiram và amitriptylin làm tăng phản ứng giữa rượu và disulfiram.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén disulfiram cần được bảo quản trong lọ kín, tránh ánh sáng, ở 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Rối loạn tiêu hóa và nôn, điện não đồ không bình thường, ngủ lơ mơ, thay đổi ý thức, ảo giác, suy giảm khả năng nói, mất phai hợp, hôn mê.

Xử trí: Khi uống disulfiram do nhầm lẫn hoặc quá liều cấp tính, hút hoặc rửa dạ dày có thể có hiệu quả cùng với liệu pháp hỗ trợ. Đã ghi nhận được 1 trường hợp trẻ em 6 tuổi, uống 250 mg, 4 lần một ngày, tổng là 13 liều, bị ngộ độc, nhưng đã tỉnh lại. Trong 6 trường hợp như trên, thì 1 em bị chết, 3 em hồi tỉnh nhưng bị tổn thương não nặng.

DITHRANOL

Tên chung quốc tế: Dithranol.

Mã ATC: D05AC01.

Loại thuốc: Thuốc chống vảy nến, dùng ngoài.

Dạng thuốc và hàm lượng

Mỡ dithranol: Dithranol trong vaselin vàng, nồng độ thường dùng là 0,1 - 2%.

Bột nhão dithranol: Dithranol trong bột nhão kẽm và acid salicylic, nồng độ thường dùng là 0,1 và 1% dithranol.

Kem dithranol: 0,1 - 2% dithranol, kem dithranol triacetat 1%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dithranol là một trong những thuốc được lựa chọn hàng đầu để điều trị bệnh vảy nến mảng mạn tính ổn định. Dithranol làm tốc độ tăng sinh và sừng hóa của tế bào biểu bì trở lại mức bình thường bằng cách giảm hoạt động gián phân của quá trình tăng sản biểu bì trong bệnh vảy nến. Thuốc ức chế tổng hợp DNA và có thể làm tăng giải phóng các dạng oxy hoạt động, làm rối loạn các quá trình chuyên hóa oxy hóa.

Dithranol ít hấp thu qua da. Dithranol thẩm vào vùng da bị tổn thương và tổn thương vảy nến nhanh hơn, với lượng lớn hơn da bình thường.

Chỉ định

Bệnh vảy nến bán cấp và mạn tính.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với một trong các thành phần của thuốc.

Bệnh vảy nến cấp hoặc vảy nến có mụn mù, viêm da.

Thận trọng

Bắt đầu điều trị phải dưới sự giám sát của thầy thuốc.

Phải dùng cẩn thận dithranol ở những vùng da nhạy cảm (chỗ nếp gấp da, trên mặt, ở bộ phận sinh dục), tránh tiếp xúc với mắt hoặc niêm mạc, với vùng da lành vì gây kích ứng nghiêm trọng. Khi dùng dithranol phải bảo vệ bằng găng tay hoặc bôi thuốc xong phải rửa tay. Thuốc để lại vết màu trên da, tóc, vải, chất dẻo và men. Các vết trên da, tóc sẽ mất chậm khi ngừng điều trị.

Thời kỳ mang thai

Dithranol có thể được hấp thu toàn thân. Chưa có các nghiên cứu trên động vật và người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Dithranol có thể được hấp thu toàn thân, nhưng không biết dithranol có phân phôi vào sữa hay không và chưa có tài liệu nghiên cứu trên người.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dithranol có thể gây cảm giác bỏng rát, đặc biệt quanh vùng da có thương tổn. Người bệnh da trắng dễ mẫn cảm hơn người da sẫm màu. Dithranol kích ứng mắt và các niêm mạc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Nhuộm màu da (tím nâu), thường từ trung bình đến nặng, song ít khi phải ngừng điều trị.

Kích ứng da và viêm da (các phản ứng nghiêm trọng làm đỏ da, gây cảm giác nóng, đau và sưng tấy).

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Đi ứng (ban da).

Chú ý: Nếu vô ý để thuốc dây vào mắt, có thể bị viêm kết mạc nặng, viêm giác mạc hoặc mờ đục giác mạc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu vùng da lành bị kích ứng, bôi vaselin quanh vùng bị kích ứng trước khi dùng dithranol.

Dạng kem dithranol ít nhuộm màu khăn tắm, quần áo đồ vải... hơn dạng mỡ. Nhiều tuần sau khi ngừng điều trị, da và tóc sẽ hết bị nhuộm màu. Một tiêu chuẩn để xác định nồng độ tối ưu khi dùng là xuất hiện hồng ban trên da lành kè bên tổn thương. Khi hồng ban xuất hiện, phải giảm liều lượng, số lần bôi và/hoặc thời gian điều trị. Khi đã đạt được nồng độ tối ưu, có thể bôi vaselin trên da lành quanh vùng tổn thương để bảo vệ trước khi bôi dithranol để giảm thiểu kích ứng.

Liệu lượng và cách dùng

Dithranol được dùng riêng hoặc cùng với hắc ín (có hoặc không chiếu tia cực tím), là một trong những thuốc lựa chọn hàng đầu để điều trị bệnh vảy nến.

Dùng dithranol điều trị bệnh vảy nến bán cấp và mạn theo một trong hai cách sau:

Điều trị thông thường bắt đầu bôi thuốc mỡ hay bột nhão chứa 0,1% dithranol (0,05% đối với người da rất trắng), để trong vài giờ. Tăng dần nồng độ thuốc nếu cần tới 0,5%, đôi khi tới 1% và thời gian tiếp xúc có thể lâu qua đêm hoặc lâu hơn (bôi dithranol vào buổi tối và rửa sạch vào buổi sáng hôm sau). Thuốc bôi mỏng và đúng chỗ tổn thương. Khi điều trị ban đầu, nếu tổn thương lan rộng hoặc bị kích ứng mạnh, có thể phải giảm nồng độ dithranol hoặc số lần bôi thuốc, nếu cần phải ngừng điều trị. Sau mỗi thời gian điều trị, người bệnh phải tắm để loại bỏ dithranol còn dư lại.

Liệu pháp tiếp xúc ngắn: Sử dụng liệu pháp tiếp xúc ngắn là cách để giảm kích ứng hoặc nhuộm màu da, nhưng ít làm giảm hiệu quả, đặc biệt có lợi khi điều trị bệnh nhân ngoại trú. Thường bôi thuốc lên vùng tổn thương từ 10 đến 30 phút, có thể tới 60 phút hàng ngày, sau đó rửa sạch. Nồng độ thuốc dùng thường tăng dần từ 0,1% tới 2%, nhưng nồng độ tới 5% cũng đã được dùng. Vùng da lành xung quanh phải được bôi vaselin để bảo vệ.

Bôi da đầu: Da đầu cũng có thể điều trị bằng dithranol, tuy người có tóc màu sáng có thể bị biến màu. Dùng dạng kem dithranol 0,1 - 0,5% nếu để qua đêm, hoặc dithranol 1 - 2% để tối đa trong 1 giờ, sau đó gội sạch đầu.

Phai điều trị bệnh vảy nến đến khi da hoàn toàn sạch tổn thương. Có thể cần phải điều trị từng đợt để duy trì đáp ứng.

Tương tác thuốc

Các thuốc gây mẫn cảm với ánh sáng có thể gây tăng tác dụng mẫn cảm với ánh sáng.

Thêm acid ascorbic (vitamin C) hoặc acid oxalic có thể làm tăng độ ổn định của dithranol.

Dùng corticosteroid tại chỗ kéo dài có thể làm bệnh vảy nến không ổn định, khi ngừng thuốc sẽ gây tác dụng hồi ứng. Nên ngừng corticosteroid một tuần trước khi điều trị bằng dithranol. Dùng vaselin hoặc thuốc làm mềm phù hợp khác trong khoảng thời gian một tuần này.

Độ ổn định và bảo quản

Ánh sáng và ẩm sẽ làm mất tác dụng của dithranol. Phải bảo quản

dithranol ở nhiệt độ 8 - 15 °C, trong hộp kín, tránh ánh sáng, tránh đông lạnh.

Tương kỵ

Các chất oxy hóa mạnh, ánh sáng, độ ẩm.

Quá liều và xử trí

Khi bắt đầu điều trị, nếu thấy kích ứng nghiêm trọng, ví dụ như nóng b榜, mọc mụn mủ, cảm giác bỏng rát thì phải giảm liều hoặc ngừng dùng thuốc ngay nếu cần thiết.

DOBUTAMIN

Tên chung quốc tế: Dobutamine.

Mã ATC: C01CA07.

Loại thuốc: Thuốc chủ vận beta₁-adrenergic; thuốc kích thích tim.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm truyền tĩnh mạch:

Thường dùng dưới dạng dobutamin hydrochlorid.

Loại dung dịch đậm đặc: 12,5 mg/ml (20 ml).

Loại pha sẵn thường pha trong dung dịch glucose 5%: 0,5 mg/ml; 1 mg/ml; 2 mg/ml; 4 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dobutamin là một catecholamin tổng hợp, có tác dụng co cơ tim, được sử dụng điều trị suy tim và sốc tim. Tác dụng dược lý của dobutamin tương đối phức tạp.

Dobutamin dùng trong lâm sàng là hỗn hợp racemic, trong đó đồng phân (-) của dobutamin là chất chủ vận của thụ thể alpha₁, đồng phân (+) là một chất chủ vận mạnh trên beta₁, nhưng cũng là chất chủ vận nhẹ trên beta₂. Hoạt tính tổng hợp của hai đồng phân cho một tác dụng tăng co cơ tim mạnh, tăng thể tích tâm thu, từ đó làm tăng cung lượng tim, nhưng ít ảnh hưởng đến tần số tim. Dobutamin ít gây nhịp tim nhanh và loạn nhịp hơn catecholamin nội sinh hoặc isoproterenol.

Với những liều tăng co cơ tim tương đương, dobutamin làm tăng tính tự động của nút xoang ở mức độ yếu hơn isoproterenol. Tuy nhiên, tác dụng tăng dần truyền nhĩ - thất và tăng các hoạt động ngoại tâm thu thất giống nhau đối với hai thuốc.

Không như dopamin, dobutamin không gây giải phóng noradrenalin nội sinh. Thuốc cũng không có tác động trên các thụ thể của hệ dopamin và không gây giãn mạch thận hay mạch treo ruột.

Dược động học

Tiêm truyền tĩnh mạch, tác dụng xuất hiện nhanh, khởi đầu tác dụng trong vòng 2 phút.

Tác dụng đỉnh đạt được trong khoảng 10 phút kể từ khi bắt đầu truyền. Nửa đời huyết tương khoảng 2 phút.

Chuyển hóa: Dobutamin được chuyển hóa trong gan và mô thành những chất chuyển hóa không có hoạt tính, trong đó chủ yếu là những chất liên hợp glucuronic của dobutamin và 3-O-methyldobutamin.

Thái trù: Những chất chuyển hóa được thải trừ trong nước tiểu.

Chỉ định

Dobutamin được chỉ định để làm tăng co cơ tim trong suy tim cấp (gặp trong sốc do tim, nhồi máu cơ tim). Thuốc cũng được dùng trong sốc nghiêm trọng. Có thể chỉ định dobutamin trong một số trường hợp khác như phẫu thuật tim, thông khí áp lực dương cuối thi thở ra nếu tác dụng làm tăng co cơ tim của thuốc là hữu ích.

Đối với suy tim sung huyết mạn tính, thuốc có thể được sử dụng điều trị nhưng phải thận trọng và không dùng dài hạn thuốc.

Thuốc còn được sử dụng trong nghiên pháp gắng sức để chẩn đoán bằng siêu âm hoặc xạ hình tim bệnh động mạch vành.

Chống chỉ định

Quá mẫn cảm với dobutamin hoặc với bất kỳ thành phần nào trong chế phẩm (thí dụ natri bisulfit).

Những người bệnh tim phì đại tự phát do hẹp dưới van động mạch chủ.

Thận trọng

Phải bù đủ thể tích tuần hoàn trước khi dùng dobutamin.

Ngâm thuốc ra ngoài có thể gây viêm tại chỗ; sự thoát ra ngoài mạch do tiêm chích có thể gây hoại tử da.

Cần giám sát điện tâm đồ, huyết áp và cung lượng tim, áp lực phổi (nếu có thể) trong quá trình dùng thuốc.

Dùng hết sức thận trọng sau nhồi máu cơ tim.

Phải pha loãng dung dịch đậm đặc dobutamin trước khi dùng.

Thời kỳ mang thai

Vì không có những nghiên cứu đầy đủ trên người mang thai, nên không sử dụng dobutamin trong thời kỳ mang thai trừ khi lợi ích vượt trội so với tiềm năng nguy cơ cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Không biết dobutamin có phân bố vào sữa mẹ hay không. Nếu người mẹ cần điều trị bằng dobutamin, thì phải ngừng cho con bú trong thời gian dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tất cả những ADR đều phụ thuộc vào liều và có thể kiểm soát bằng việc giảm tốc độ tiêm truyền. Ở một số người bệnh, huyết áp và tần số tim có thể tăng một cách có ý nghĩa trong khi dùng dobutamin.

Những người bệnh có bệnh súy tim có thể dễ tăng huyết áp quá mức.

Vì dobutamin làm dễ dàng sự dẫn truyền nhĩ - thất, người bệnh rung nhĩ có nguy cơ tăng rõ rệt nhịp thất. Một số người bệnh có thể phát sinh ngoại tâm thu thất.

Cũng như với mọi thuốc tác dụng tăng co cơ tim khác, dobutamin có khả năng làm tăng mức độ nghiêm trọng của nhồi máu cơ tim do làm tăng nhu cầu oxy của cơ tim.

Việc sử dụng lặp lại dài hạn những thuốc tăng co cơ tim có ảnh hưởng tiêu cực đối với tình trạng của bệnh suy tim sung huyết mạn tính.

Đã có bằng chứng về sự phát sinh quen thuốc nếu liên tục tiêm truyền dobutamin kéo dài 72 giờ hoặc hơn; vì vậy, có thể phải dùng liều cao hơn để duy trì tác dụng như trước.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tuần hoàn: Tăng huyết áp tâm thu, tăng tần số tim, ngoại tâm thu thất, đau thắt ngực, đau ngực lan tỏa, đánh trống ngực.

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Hô hấp: Thở nhanh nồng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tuần hoàn: Viêm tắc tĩnh mạch.

Da: Viêm tại chỗ trong trường hợp tiêm ra ngoài mạch máu.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tuần hoàn: Nhịp nhanh thất, hạ huyết áp.

Chú ý:

Đa số người bệnh có đáp ứng tăng huyết áp tâm thu lên 10 - 15 - 20 mmHg, và tần số tim thường tăng lên 5 - 15 nhịp mỗi phút.

Ở những người bệnh có ngoại tâm thu thất, có thể có một số ít trường hợp có nhịp nhanh thất. Dobutamin, cũng như các thuốc chủ vận beta₂, làm giảm nồng độ K⁺ huyết tương, và có thể dẫn đến hiện tượng hạ kali huyết (hiếm gặp).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu huyết áp và tần số tim tăng trong khi dùng dobutamin, thì có thể cần phải giảm tốc độ tiêm truyền.

Có thể dự phòng nguy cơ tăng tần số thất ở những người bệnh có rung nhĩ bằng digoxin hoặc bằng những biện pháp khác.

Cần phải cân nhắc lợi hại giữa nguy cơ có thể tăng mức độ nghiêm trọng của nhồi máu cơ tim khi dùng dobutamin và tình trạng lâm sàng chung của người bệnh.

Cần giám sát nồng độ kali huyết thanh trong quá trình điều trị bằng dobutamin.

Điều trị trường hợp tiêm dobutamin ra ngoài mạch máu: Trộn 5 mg phentolamin với 9 ml dung dịch muối đẳng trương, tiêm một lượng nhỏ dung dịch này vào vùng thuốc thoát mạch, sẽ hết tái nhợt ngay lập tức. Nếu tái nhợt trở lại, có thể cần phải tiêm bổ sung phentolamin.

Liều lượng và cách dùng

Tiêm truyền tĩnh mạch:

Người lớn: 2,5 - 10 microgam/kg/phút; tối đa: 40 microgam/kg/phút, chỉnh liều cho tới khi đạt tác dụng mong muốn.

Trẻ em:

Trẻ sơ sinh: Khởi đầu với liều 5 microgam/kg/phút, chỉnh liều theo đáp ứng; liều thường dùng 2 - 15 microgam/kg/phút; tối đa 20 microgam/kg/phút. Trẻ từ 1 tháng tuổi đến 18 tuổi: Khởi đầu với liều 5 microgam/kg/phút, chỉnh liều theo đáp ứng; liều thường dùng 2 - 20 microgam/kg/phút.

Tác dụng của dobutamin xuất hiện nhanh. Do đó, không cần có liều nạp ban đầu, và thường đạt những nồng độ ở trạng thái ổn định trong vòng 10 phút kể từ khi bắt đầu tiêm truyền. Tốc độ và thời gian tiêm truyền được xác định bởi đáp ứng lâm sàng và huyết động của người bệnh. Chỉnh liều lượng theo tần số tim, nhịp tim, huyết áp và lưu lượng nước tiểu.

Dùng một dung cụ tiêm truyền để kiểm soát tốc độ chảy; tiêm truyền vào một tĩnh mạch lớn.

Phải pha loãng dung dịch đậm đặc dobutamin trước khi truyền, pha 20 ml dung dịch đậm đặc với ít nhất 50 ml dung dịch glucose 5%, dung dịch glucose 5% và natri clorid 0,9%, dung dịch glucose 10%, dung dịch Ringer lactat, dung dịch glucose 5% trong dung dịch Ringer lactat, dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dung dịch natri lactat.

Nồng độ dobutamin tiêm truyền phụ thuộc vào liều lượng và nhu cầu dịch truyền cho từng người bệnh, nhưng không được vượt quá 5 000 microgam/ml.

Tương tác thuốc

Giảm tác dụng: Những thuốc phong bế beta-adrenergic dùng đồng thời làm giảm tác dụng của dobutamin, dẫn đến làm tăng sức cản ngoại biên.

Tăng độc tính: Những thuốc gây mê (halothan hoặc cyclopropan) dùng đồng thời với những liều thông thường của dobutamin có thể gây loạn nhịp thất nặng.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ống tiêm dobutamin ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh quá nóng hoặc đông lạnh.

Dung dịch sau khi đã pha loãng nên được dùng trong vòng 24 giờ; loại bỏ phần thuốc không dùng đến.

Khi dung dịch chuyển sang màu hồng nhạt chứng tỏ có sự oxy hóa nhẹ, nhưng hiệu lực giảm không đáng kể.

Tương kỵ

Dobutamin tương kỵ với các dung dịch kiềm như natri bicarbonat; tương kỵ với các thuốc có tính kiềm như aminophyllin, furosemid, natri thiopental; tương kỵ vật lý bumetanid, calci gluconat, insulin, diazepam, phenytoin; đã có báo cáo về tương kỵ với alteplase, heparin, natri warfarin.

Quá liều và xử trí

Những triệu chứng quá liều là tăng huyết áp và/hoặc nhịp tim nhanh. Phải giảm tốc độ tiêm truyền dobutamin hoặc ngừng tiêm truyền cho tới khi tình trạng ổn định trở lại.

Thông tin qui chế

Dobutamin 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

Butavell; Cardiect; Dexdobu; Dobucin; Dobusafe; Dobutamex; Dobutamina; Dumin; Gendobu; Inoject; Ridulin Dobutamine.

DOCETAXEL

Tên chung quốc tế: Docetaxel.

Mã ATC: L01CD02.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch tiêm đậm đặc: 10 mg/ml; 20 mg/ml; 20 mg/0,5 ml (để pha loãng truyền tĩnh mạch).

Thuốc bột đóng khô pha tiêm: 20 mg; 80 mg; 160 mg (đóng kèm ống dung môi pha tiêm).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Docetaxel là một taxan bán tổng hợp tương tự như paclitaxel. Cũng giống như paclitaxel, docetaxel là thuốc kháng vi quản của thoai phân bào nhưng khác các thuốc kháng vi quản thông thường như alcaloid dừa cạn, colchicin, podophyllotoxin là cảm trớ sự trùng hợp tubulin, docetaxel lại tăng cường sự trùng hợp tubulin là protein của vi quản để tạo thành các vi quản ổn định nhưng không có chức năng hoạt động dẫn đến phá vỡ cân bằng động học hệ vi quản và làm ngừng chu kỳ phân bào ở pha G₂ và M nên ức chế sự sao chép tế bào.

Docetaxel có tác dụng mạnh gấp hơn 2 lần paclitaxel, kháng chéo không hoàn toàn với paclitaxel và không kháng chéo với fluorouracil và cisplatin.

Dược động học

Dược động học của docetaxel là tuyến tính, phụ thuộc liều. Sau liều 70 - 115 mg/m², truyền trong 1 - 2 giờ, diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian (AUC) tỷ lệ với liều. Sau khi truyền tĩnh mạch, docetaxel được phân bố nhanh vào các mô. Thể tích phân bố ở giai đoạn ổn định vào khoảng 113 lít. Hơn 95% (97% ở bệnh nhân ung thư) thuốc gắn vào protein huyết tương. Thuốc bị chuyển hóa mạnh ở gan bởi isoenzym CYP3A4 và được đào thải chủ yếu theo phân (75%) dưới dạng các chất chuyển hóa. Khoảng 6% được đào thải qua nước tiểu. Nửa đời đào thải cuối cùng là khoảng 11 giờ. Thanh thải hoàn toàn khoảng 21 lít/giờ/m². Thanh thải thuốc giảm trong suy gan. Tuổi và giới không ảnh hưởng lên dược động học của thuốc.

Chỉ định

Ung thư vú.

Ung thư phổi không phải tế bào nhô.

Ung thư tuyến tiền liệt.

Ung thư dạ dày.

Ung thư đầu - cổ.

Chống chỉ định

Đi ứng với docetaxel hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Phải thường xuyên và định kỳ làm xét nghiệm máu toàn phần.

Phải thường xuyên và định kỳ đánh giá chức năng gan, bilirubin, phosphatase kiềm.

Phải định kỳ theo dõi chức năng thận.

Phải theo dõi các biểu hiện quá mẫn, rối loạn cảm giác, ngộ độc đường tiêu hóa (ia chảy, viêm miệng), phản ứng da, giữ nước, chảy nước mắt, chít hẹp óc lè.

Dẫn bệnh nhân không dùng thuốc khác trong thời gian trị liệu nếu không có chỉ định của thầy thuốc, phải uống nước đủ (trừ khi có chỉ định hạn chế uống nước), dinh dưỡng hợp lý (ăn làm nhiều bữa nhỏ).

Dẫn bệnh nhân thông báo ngay cho thầy thuốc nếu thấy các triệu chứng bất thường ở chỗ tiêm (đau, rát bỏng, sưng, đỏ ở chỗ tiêm).

Để tránh nhầm lẫn đáng tiếc, khi phát thuốc cần 2 người ở khoa

dược kiểm tra xem thuốc được phát có đúng là docetaxel không.

Tại khoa điều trị cần 2 điều dưỡng kiểm tra để thuốc được dùng cho đúng bệnh nhân.

Thời kỳ mang thai

Không dùng thuốc cho phụ nữ mang thai. Phụ nữ trong tuổi sinh đẻ phải dùng biện pháp tránh thai trong thời gian trị liệu và ít nhất là 3 tháng sau khi kết thúc trị liệu.

Thời kỳ cho con bú

Không rõ thuốc có được bài tiết vào sữa không. Phụ nữ phải ngừng cho con bú nếu dùng docetaxel.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR của docetaxel liên quan đến liều dùng. ADR chính của docetaxel là ức chế tuy xương, biểu hiện là giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu. Tần xuất ADR tăng ở người bị suy chức năng gan và ở người dùng liều cao. Các ADR hay gặp nhất trong mọi chỉ định dùng docetaxel là nhiễm khuẩn, giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu, sốt do giảm tiểu cầu, quá mẫn, giảm tiểu cầu, bệnh thần kinh, rối loạn vị giác, khó thở, táo bón, chán ăn, rối loạn móng, giữ nước, nhược cơ, đau, buồn nôn, ia chảy, nôn, viêm niêm mạc, rụng tóc, phản ứng da, đau cơ.

Rất thường gặp, ADR > 10/100

Tim - mạch: Giữ nước (biểu hiện bằng tăng cân, phù).

TKTW: Chóng mặt, rối loạn cảm giác, sốt, rối loạn vận động.

Da: Rụng tóc, biến đổi ở móng, ở da và/hoặc ở mô dưới da, ngứa, nổi mẩn.

Tiêu hóa: Viêm miệng, ia chảy, buồn nôn, nôn.

Máu: Giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, thiếu máu, sốt có giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu (< 100 000/mm³).

Gan: Tăng transaminase.

Thần kinh - cơ - xương: Mỏi mệt, đau nhức cơ, yếu ở đầu chi.

Hô hấp: Tức ngực, khó thở.

Khác: Nhiễm khuẩn, quá mẫn

Thường gặp, 10/100 > ADR > 1/100

Tim - mạch: Giảm phân số tổng máu của thất trái, giãn mạch, huyết giảm giảm.

Tiêu hóa: Rối loạn vị giác.

Gan: Bilirubin tăng, phosphatase kiềm tăng.

Tại chỗ: Phản ứng tại chỗ tiêm (tăng sắc tố, viêm, tấy đỏ, khô da, viêm tĩnh mạch, thuốc thoát mạch, sưng tĩnh mạch).

Thần kinh - cơ - xương: Đau khớp

Ít gặp, ADR < 1/100

Máu: Bạch cầu cấp dòng tuy, đông máu nội mạch rái rác, hội chứng loạn sản tuy.

Tim - mạch: Loạn nhịp tim, rung nhĩ, cuồng động nhĩ, block nhĩ - thất, tràn dịch màng ngoài tim, đau thắt ngực, rối loạn điện tâm đồ, suy tim, nhồi máu cơ tim, thiếu máu cơ tim, tắc tĩnh mạch sâu, tăng huyết áp, nhịp nhanh xoang.

Thần kinh - tâm thần: Ngất, con vắng ý thức, động kinh, lú lẫn.
Tiêu hóa: Viêm đại tràng, táo bón, loét tá tràng, tắc ruột, thủng ruột, viêm đại tràng thiếu máu, xuất huyết tiêu hóa, viêm thực quản.
Hô hấp: Khó thở, suy hô hấp cấp, tràn dịch màng phổi, xơ phổi, co thắt phế quản, viêm phổi kẽ, tắc động mạch phổi.

Da: Hồng ban da dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thương bì do nhiễm độc.

Thận: Suy thận.

Tai: Giảm thính lực, ngô độc.

Mắt: Viêm kết mạc, chảy nhiều nước mắt, tắc ống lệ, rối loạn thị giác thoáng qua.

Gan: Viêm gan, cỗ chướng.

Toàn thân: Sốc phản vệ, chảy máu, nhiễm khuẩn huyết, hội chứng Stevens - Johnson, suy da cơ quan.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Để giảm thiểu sự xuất hiện và độ nặng của sự giữ nước và phản ứng quá mẫn, trước khi dùng docetaxel nên cho bệnh nhân uống trước corticosteroid; uống dexamethason 16 mg/ngày (chia 2 lần) trong 3 ngày. Trê: Uống hoặc tiêm tĩnh mạch dexamethason 3 mg/m², 2 lần cách nhau 6 giờ; bắt đầu dùng 12 giờ trước khi dùng docetaxel. Trong điều trị ung thư dạ dày, ung thư đầu và cổ:

Bị ia chảy mức độ 3 lần thứ nhất giảm: 20% liều fluorouracil; lần thứ 2: giảm 20% liều docetaxel. IA chảy mức độ 4 lần thứ nhất: giảm 20% liều fluorouracil và docetaxel; ngừng dùng thuốc nếu bị lần thứ 2. Dùng loperamide 2 mg, 4 giờ một lần trong 24 giờ. Nếu bị ia chảy nặng thì dùng octreotide, truyền dịch, kháng sinh và theo dõi điện giải.

Bị viêm miệng mức độ 3 lần thứ nhất: giảm 20% liều fluorouracil; lần thứ 2: ngừng dùng fluorouracil cho các chu kỳ tiếp theo; lần thứ 3: giảm 20% liều docetaxel. Viêm miệng mức độ 4 lần thứ nhất: ngừng dùng fluorouracil cho các chu kỳ tiếp theo; lần thứ 2: giảm 20% liều docetaxel. Điều trị bằng thuốc giảm đau tại chỗ hoặc toàn thân, thuốc bôi phủ niêm mạc (benzydamin).

Những biểu hiện mẫn cảm vừa (ngứa, bốc hỏa, phản ứng tại chỗ ở da) không cần phải ngừng thuốc nhưng nên truyền thuốc chậm hơn. Cần nhắc giám liều với các ADR khác ở da.

Nếu có triệu chứng hoặc dấu hiệu của thuốc thoát ra ngoài mạch, phải ngừng truyền ngay và truyền lại ở một tĩnh mạch khác. Phải theo dõi các phản ứng tại chỗ của bệnh nhân.

Ngừng trị liệu và điều trị tích cực khi bị các phản ứng quá mẫn nặng.

Truyền hòng cầu nếu bị thiếu máu nặng.

Kháng sinh trị liệu nếu bị nhiễm khuẩn. Có thể dùng kháng sinh để phòng nhiễm khuẩn ở người bị giảm bạch cầu trung tính.

Hạn chế dùng dịch nếu có dấu hiệu giữ nước.

Dùng thuốc kháng histamin (có thể cùng với thuốc kích thích beta, corticosteroid hoặc noradrenalin) nếu bị mẫn cảm nhẹ hoặc vừa. Nếu bị nặng phải hô hấp hỗ trợ, truyền dịch và các biện pháp khác tùy theo từng trường hợp.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc chỉ được dùng theo đường truyền tĩnh mạch. Thời gian truyền thường là 1 giờ và có thể nhanh hơn nếu bệnh nhân không bị phản ứng ở lần truyền đầu tiên. Không truyền trong thời gian quá lâu (ví dụ: 6 - 24 giờ) hoặc những lần truyền gần nhau (ví dụ: cách nhau 5 ngày).

Cách pha thuốc: Phải thận trọng khi pha thuốc (đeo khẩu trang, đeo găng tay). Nếu bị thuốc dâng vào da, niêm mạc thì phải rửa ngay bằng xà phòng và nhiều nước. Chi lấy lọ thuốc đậm đặc hoặc lọ thuốc bột docetaxel ra khỏi tủ lạnh 5 phút trước khi pha loãng.

Với dung dịch thuốc đậm đặc: Phải pha loãng trước khi truyền theo

hướng dẫn của nhà sản xuất. Loại chi cần 1 bước pha loãng: Rút ra lượng docetaxel cần thiết từ lọ rồi bơm vào túi hoặc chai truyền chứa 250 ml dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dung dịch glucose 5% để có được dung dịch có nồng độ docetaxel 0,3 - 0,74 mg/ml. Nếu liều docetaxel lớn hơn 200 mg thì thể tích truyền tĩnh mạch phải lớn hơn nhưng vẫn phải đảm bảo là nồng độ không cao hơn 0,74 mg/ml. Trộn kỹ dung dịch pha loãng bằng cách xoay nhẹ chai/túi. Loại cần 2 bước pha loãng: bước 1 là rút hết dung môi trong lọ dung môi (được cung cấp cùng với lọ thuốc) rồi bơm vào lọ đựng dung dịch thuốc đậm đặc để có dung dịch ban đầu có nồng độ docetaxel 10 mg/ml. Lộn lên lộn xuống (không được lắc) lọ này trong ít nhất là 45 giây để trộn lẫn hoàn toàn. Dung dịch này phải trong nhưng có thể có một ít bọt ở trên do có polysorbate 80. Để yên vài phút cho tan bọt rồi tiếp tục pha loãng (có thể vẫn còn một chút bọt) thành dung dịch để truyền ngay hoặc để vào trong tủ lạnh hay ở nhiệt độ phòng trong vòng 8 giờ. Để pha dung dịch thuốc truyền ngay, rút ra lượng docetaxel cần thiết từ lọ có nồng độ 10 mg/ml vừa pha rồi bơm vào túi hoặc chai truyền chứa 250 ml dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dung dịch glucose 5% để có được dung dịch có nồng độ docetaxel 0,3 - 0,74 mg/ml. Nếu liều docetaxel lớn hơn 200 mg thì thể tích truyền tĩnh mạch phải lớn hơn nhưng vẫn phải đảm bảo là nồng độ không cao hơn 0,74 mg/ml. Trộn kỹ dung dịch pha loãng bằng cách xoay nhẹ chai/túi.

Với dạng bột đóng khép: Phải hòa tan rồi pha loãng để có dung dịch thuốc truyền tĩnh mạch. Dùng dung môi được nhà sản xuất cung cấp để hòa tan. Cho 1 ml dung môi vào lọ ghi có 20 mg docetaxel để có dung dịch chứa 20 mg trong 0,8 ml hoặc cho 4 ml dung môi vào lọ ghi có 80 mg docetaxel để có dung dịch có nồng độ docetaxel 24 mg/ml. Lắc mạnh lọ để thuốc tan hết. Thuốc trong lọ phải trong nhưng có thể có ít bọt do polysorbate 80. Để yên vài phút cho tan bọt rồi tiếp tục pha loãng thành dung dịch để truyền ngay hoặc để vào trong tủ lạnh hay ở nhiệt độ phòng trong vòng 8 giờ. Để có dung dịch cuối cùng truyền tĩnh mạch, rút ra lượng thuốc cần thiết và bơm vào chai/lọ chứa 250 ml dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dung dịch glucose 5% để có được dung dịch có nồng độ docetaxel 0,3 - 0,74 mg/ml. Nếu liều docetaxel lớn hơn 200 mg thì thể tích truyền tĩnh mạch phải lớn hơn nhưng vẫn phải đảm bảo là nồng độ không cao hơn 0,74 mg/ml. Trộn kỹ dung dịch pha loãng bằng cách xoay nhẹ chai/túi.

Sau khi pha loãng phải quan sát kỹ xem có túa hoặc biến màu không. Nếu lọ dung dịch đặc, có túa thì phải loại bỏ.

Điều trị ung thư vú

Điều trị ung thư vú giai đoạn sớm (trị liệu kết hợp) cho bệnh nhân còn mổ được, có hạch: docetaxel được dùng kết hợp với doxorubicin và cyclophosphamid. Liều: docetaxel 75 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 1 giờ; sau khi đã truyền doxorubicin 50 mg/m² và 500 mg/m² cyclophosphamid 1 giờ. Cứ 3 tuần truyền một lần. Dùng 6 chu kỳ.

Điều trị ung thư vú giai đoạn muộn phát triển tại chỗ hoặc có di căn sau khi hóa trị liệu trước đó thất bại: Liều khuyên dùng là 60 - 100 mg/m² docetaxel truyền tĩnh mạch trong 1 giờ, 3 tuần 1 lần nếu bệnh nhân dung nạp thuốc. Với bệnh nhân dù liều ban đầu là 60 mg/m² mà không bị tác dụng phụ nặng (sốt có giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu trung tính nặng hơn 1 tuần, phản ứng da nặng, bệnh thần kinh ngoại vi nặng) thì có thể dùng liều cao hơn. Chưa xác định được số chu kỳ trị liệu trên 4 - 5 chu kỳ.

Điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhô

Điều trị bước 1 cho bệnh nhân ở giai đoạn muộn, không mổ được, u phát triển tại chỗ hoặc di căn: liều khuyên dùng là 75 mg/m² truyền tĩnh mạch 1 giờ; sau đó truyền tĩnh mạch cisplatin 75 mg/m² trong 30 - 60 phút. Cứ 3 tuần dùng 1 lần.

Điều trị bước 2 cho bệnh nhân giai đoạn muộn (đơn trị liệu): Docetaxel 75 mg/m², truyền tĩnh mạch trong 1 giờ; 3 tuần 1 lần. Không nên dùng liều cao hơn vì độc tính của thuốc tăng mạnh ở những bệnh nhân này (huyết học, nhiễm khuẩn, tử vong do trị liệu).

Điều trị ung thư tuyến tiền liệt

Điều trị ung thư tuyến tiền liệt kháng hormon, di căn: Docetaxel 75 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 1 giờ; 3 tuần 1 lần. Prednisolon 5 mg uống ngày 2 lần, dùng liên tục.

Điều trị ung thư dạ dày

Cần dùng trước thuốc chống nôn và bồi phụ đủ nước trước khi truyền cisplatin. Có thể phải dùng yếu tố kích thích tạo bạch cầu hạt (G-CSF) để phòng ngừa sờm. Điều trị bước 1 ung thư biểu mô tuyến dạ dày có chỉ số toàn trạng KPS > 70: Docetaxel 75 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 1 giờ vào ngày 1; sau đó truyền tĩnh mạch cisplatin 75 mg/m² trong 1 - 3 giờ; sau khi truyền xong cisplatin thì truyền fluorouracil 750 mg/m² liên tục trong 24 giờ trong 5 ngày (từ ngày 1 đến ngày 5). Cứ 3 tuần 1 lần.

Điều trị ung thư đầu và cổ

Cần dùng trước thuốc chống nôn và bồi phụ đủ nước trước khi truyền cisplatin. Cần dùng thuốc kháng sinh phòng ngừa nhiễm khuẩn giảm bạch cầu trung tính.

Hóa trị liệu trước khi xạ trị ung thư biểu mô tế bào sừng vùng đầu, cổ giai đoạn muộn phát triển tại chỗ, không mổ được: Docetaxel 75 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 1 giờ (ngày 1), sau đó truyền cisplatin 75 mg/m² trong 1 giờ (ngày 1); sau khi truyền xong cisplatin thì truyền fluorouracil 750 mg/m² liên tục trong 24 giờ trong 5 ngày (từ ngày 1 đến ngày 5). Dùng phác đồ này 3 tuần một lần trong 4 chu kỳ. Sau đó xạ trị.

Hóa trị liệu trước hóa - xạ trị ung thư biểu mô tế bào sừng vùng đầu, cổ giai đoạn muộn phát triển tại chỗ, không mổ được hoặc bệnh ít có khả năng chữa bằng phẫu thuật hoặc người cần bảo tồn cơ quan: Docetaxel 75 mg/m² truyền tĩnh mạch trong 1 giờ (ngày 1), sau đó truyền tĩnh mạch cisplatin 100 mg/m² trong 30 phút đến 3 giờ (ngày 1), sau đó truyền tiếp liên tục trong 24 giờ fluorouracil 1000 mg/m² trong 4 ngày (ngày 1 đến ngày 4). Dùng phác đồ này 3 tuần một lần trong 3 chu kỳ. Sau khi chấm dứt hóa trị liệu thì tiến hành hóa - xạ trị.

Thay đổi liều do độc tính và chống chỉ định tiếp tục trị liệu

Độc tính bao gồm sốt có giảm bạch cầu trung tính, bạch cầu trung tính ≤ 500/mm³ hơn 1 tuần, phản ứng da nặng hoặc do tích lũy; với ung thư phổi không phải tế bào nhô còn có tiêu cầu < 25 000/mm³ và các tác dụng phụ không phải huyết học mức độ 3/4.

Ung thư vú (đơn trị liệu): Nếu liều ban đầu là 100 mg/m² thì giảm xuống 75 mg/m²; nếu bệnh nhân vẫn bị độc thì giảm xuống 55 mg/m² hoặc ngừng dùng thuốc. Ngừng thuốc nếu bị bệnh thần kinh ngoại biên ≥ mức độ 3. Bệnh nhân dùng liều ban đầu 60 mg/m² không bị độc thì có thể dùng liều cao hơn.

Ung thư vú (trị liệu kết hợp): Dùng phác đồ TAC (gồm Taxotere là tên khác của docetaxel, Adriamycin là tên khác của doxorubicin và cyclophosphamid) khi bạch cầu trung tính ≥ 1 500/mm³. Bệnh nhân bị sốt có giảm bạch cầu trung tính phải dùng yếu tố kích thích tạo bạch cầu hạt (G-CSF) trong tất cả các chu kỳ tiếp theo. Phải giảm liều docetaxel (60 mg/m²) ở bệnh nhân vẫn còn bị sốt có giảm bạch cầu trung tính hoặc bệnh nhân bị phản ứng da nặng hay có triệu chứng/dấu hiệu rối loạn cảm giác mức độ vừa. Bệnh nhân bị viêm miệng độ 3 hoặc độ 4 phải dùng liều 60 mg/m². Nếu sau khi đã giảm liều mà bệnh nhân vẫn có triệu chứng bị độc thi phải ngừng dùng thuốc.

Ung thư phổi không phải tế bào nhô (đơn trị liệu): Tạm ngừng liều ban đầu 75 mg/m² ở bệnh nhân bị độc ≥ mức độ 3 cho đến khi

hết bị độc rồi lại dùng tiếp với liều đã giảm xuống còn 55 mg/m². Ngừng dùng thuốc ở bệnh nhân bị rối loạn thần kinh ngoại biên ≥ mức độ 3.

Ung thư phổi không phải tế bào nhô (trị liệu kết hợp với cisplatin): Bệnh nhân dùng liều ban đầu 75 mg/m² phải giảm xuống liều 65 mg/m² ở các chu kỳ tiếp theo; nếu cần có thể giảm liều xuống còn 50 mg/m².

Ung thư tuyến tiền liệt: Giảm xuống liều 60 mg/m²; ngừng thuốc nếu vẫn còn bị tác dụng phụ ở các liều thấp hơn.

Ung thư dạ dày, ung thư đầu và cổ: Có thể phải giảm liều cisplatin hoặc hoãn trị liệu cisplatin nếu bị bệnh thần kinh ngoại biên, độc lén tai, độc lén thận. Phải dùng yếu tố kích thích tạo bạch cầu hạt (G-CSF) cho bệnh nhân bị nhiễm khuẩn có giảm bạch cầu trung tính hoặc bạch cầu ở tất cả các chu kỳ tiếp theo. Nếu dùng (G-CSF) mà vẫn bị biến chứng do giảm tiểu cầu thì phải giảm các liều tiếp theo xuống 45 mg/m². Với bệnh nhân bị giảm tiểu cầu độ 4 thì phải giảm liều từ 75 mg/m² xuống 60 mg/m². Ngừng dùng thuốc nếu vẫn bị độc tính của thuốc.

Điều chỉnh liều theo suy thận, suy gan

Thuốc thải trừ qua thận rất ít (< 6%) nên không cần điều chỉnh liều khi bị suy thận. Thảm tách máu không loại bỏ được thuốc nên có thể dùng thuốc trước hoặc sau khi thảm tách máu.

Không dùng docetaxel cho người có bilirubin toàn phần cao hơn giới hạn trên của người bình thường. Hoặc AST và/hoặc ALT > 1,5 lần giới hạn trên của người bình thường cùng với phosphatase kiềm > 2,5 lần giới hạn trên của người bình thường.

Với bệnh nhân suy gan và bị ung thư biểu mô tuyến dạ dày: AST/ALT > 2,5 đến ≤ 5 lần giới hạn trên của người bình thường: dùng 80% liều; nếu AST/ALT > 1,5 đến ≤ 5 lần giới hạn trên của người bình thường và phosphatase kiềm > 2,5 đến ≤ 5 lần giới hạn trên của người bình thường: dùng 80% liều; nếu AST/ALT > 5 và/hoặc phosphatase kiềm > 5 lần giới hạn trên của người bình thường: ngừng dùng docetaxel. Theo Floyd (2006) thì nếu AST/ALT cao hơn 1,6 đến 6 lần: dùng 75% liều; AST/ALT cao hơn 6 lần giới hạn trên của người bình thường: Liều tùy theo từng trường hợp lâm sàng.

Tương tác thuốc

Các thuốc ức chế isoenzym CYP3A4 của cytochrom P₄₅₀ (atanazavir, clarithromycin, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, voriconazol) làm tăng nồng độ docetaxel. Tránh dùng đồng thời các thuốc này với docetaxel. Trong trường hợp không thể tránh được thì phải giảm liều docetaxel (tối 50%) và theo dõi chặt chẽ bệnh nhân về dấu hiệu ngộ độc. Ketoconazol (200 mg, ngày 1 lần, dùng trong 3 ngày) dùng cùng docetaxel (10 mg/m² tĩnh mạch) làm tăng nồng độ docetaxel 2,2 lần và làm giảm độ thanh thải docetaxel 49%.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc đậm đặc để tiêm (10 mg/ml) trong lọ thuốc chưa mở ở nhiệt độ 25 °C (15 - 30 °C) và trong bao bì kín để tránh ánh sáng.

Thuốc bột đông khô được bảo quản ở tủ lạnh 2 - 8 °C. Chỉ lấy lọ thuốc ra khỏi tủ lạnh 5 phút trước khi pha để dùng. Lọ thuốc dùng nhiều lần (lọ 80 mg, 160 mg): giữa các lòn dùng, các lòn còn thuốc đã pha (dung dịch đậm đặc) ổn định tới 28 ngày nếu được để trong tủ lạnh (2 - 8 °C) và tránh ánh sáng.

Dịch đã pha để truyền (ở nhiệt độ phòng và có ánh sáng) phải được sử dụng trong vòng 4 giờ (kể cả 1 giờ truyền).

Tương ky

Không dùng túi, dây truyền, dụng cụ truyền bằng chất dẻo PVC (polyvinyl clorid). Phải pha và đựng dung dịch đã pha trong chai

lọ thủy tinh vô khuân hoặc túi polypropylen, hoặc túi polyolefin. Dùng dây truyền polyethylen.

Quá liều và xử trí

Các dấu hiệu quá liều docetaxel cũng là các dấu hiệu thường thấy của ADR (gồm cả ức chế tuy xương, nhiễm độc thận kinh ngoại biên và viêm niêm mạc). Không có thuốc giải độc đặc hiệu để điều trị quá liều docetaxel.

Nếu dùng quá liều, phải chuyển bệnh nhân vào khoa chăm sóc đặc biệt để theo dõi chặt chẽ các chức năng sinh tồn, điều trị hỗ trợ và can thiệp kịp thời. Ngay sau khi phát hiện quá liều phải dùng ngay yếu tố kích thích tạo máu (G-CSF).

Docetaxel được đào thải rất ít qua thận nên thẩm tách máu không có tác dụng.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Bestodocel; Daxotel; Docetaxel Teva; Docetere; Doxekal; Esolat; Hospira Docetaxel; Oncodocel; Tadocel; Taxewell; Taxotere; Terexol.

DOCUSAT

Tên chung quốc tế: Docusate.

Mã ATC: A06AA02.

Loại thuốc: Thuốc nhuận tràng làm mềm phân. Thuốc nhuận tràng kích thích. Chất điện hoạt.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 50 mg, 100 mg, 250 mg.

Viên nén: 50 mg, 100 mg.

Dung dịch uống dùng cho trẻ em: 12,5 mg/5 ml; dùng cho người lớn: 10 mg/ml.

Sirô: 16,7 mg/5 ml, 20 mg/5 ml, 60 mg/15 ml.

Dung dịch thụt vào trực tràng: 120 mg/gói 10 g, 200 mg/5 ml, 283 mg/5 ml, 50 mg/ml.

Dạng phối hợp:

Viên nang: Docusat natri 100 mg và casanthranol 30 mg.

Viên nén: Docusat natri 50 mg và senosid 3,6 mg.

Dung dịch uống: Docusat natri 20 mg/5 ml và casanthranol 10 mg/5 ml.

Hỗn dịch thụt vào trực tràng: Docusat natri 283 mg/4 ml và benzocain 20 mg/4 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Docusat là chất điện hoạt có tính chất anion có tác dụng chủ yếu làm tăng dịch thấm vào trong phân, làm mềm phân, giúp đại tiện dễ dàng. Tác dụng nhuận tràng của thuốc có thể còn do kích thích làm tăng bài tiết nước và điện giải trong đại tràng. Sau khi dùng docusat, nồng độ AMP vòng tăng lên trong các tế bào niêm mạc đại tràng, có thể làm thay đổi tính thấm của các tế bào này, từ đó làm bài tiết ion, gây tích lũy dịch, có tác dụng nhuận tràng. Vì vậy, có thể docusat tác động theo cả hai cơ chế, vừa như là chất làm mềm phân (tác dụng chủ yếu), vừa là chất kích thích.

Docusat đã được dùng để làm mềm ráy tai trong tai bằng dung dịch 0,5% hoặc 5%.

Docusat được dùng dưới dạng muối natri, calci hoặc kali.

Dược động học

Các muối docusat được hấp thu qua đường tiêu hóa (tá tràng hoặc hống tràng). Dùng đường uống, tác dụng bắt đầu sau 12 - 72 giờ

(có thể tới 3 - 5 ngày). Dùng đường trực tràng, tác dụng bắt đầu sau 5 - 20 phút. Thuốc được bài tiết trong mật và thải trừ theo phân. Docusat natri phân bố được vào sữa mẹ.

Chỉ định

Điều trị triệu chứng táo bón, nhất là giúp đại tiện dễ dàng đối với người bị trĩ, nứt hậu môn, hoặc tránh gắng sức khi đi đại tiện sau nhồi máu cơ tim.

Phụ trợ làm sạch ruột trước khi tiến hành X quang ổ bụng.

Chống chỉ định

Quá mẫn với thuốc.

Tắc ruột. Đau bụng cấp chưa rõ nguyên nhân.

Không dùng bằng đường trực tràng ở người bị bệnh trĩ hoặc bị nứt hậu môn.

Dùng phối hợp với dầu khoáng (dầu parafin).

Thận trọng

Tránh dùng thuốc kéo dài vì có thể làm đại tràng giảm trương lực và hạ kali huyết (bệnh do thuốc nhuận tràng).

Thời kỳ mang thai

Mẹ dùng docusat trong thời kỳ mang thai có thể gây hạ magnesi huyết thứ phát ở trẻ sơ sinh. Thận trọng khi dùng thuốc trong thời kỳ mang thai. Tránh dùng trong 3 tháng đầu thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Docusat bài tiết vào được sữa mẹ. Tránh dùng trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn hiếm xảy ra khi dùng docusat: Buồn nôn, kích ứng họng (chủ yếu khi dùng dạng lỏng), ỉa chảy, đau, co cứng bụng nhẹ và thoáng qua, ban trên da.

Đau hoặc chảy máu hậu môn - trực tràng đôi khi xảy ra khi dùng thuốc bằng đường trực tràng.

Trong một nghiên cứu *in vitro* thấy docusat natri gây độc với các tế bào gan.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR rất hiếm và nhẹ nhàng, không cần phải xử trí, tự hết.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Liều uống của các muối docusat thay đổi tùy theo mức độ nghiêm trọng của bệnh và đáp ứng của người bệnh. Phải điều chỉnh liều theo đáp ứng của từng cá thể.

Dạng dung dịch uống docusat natri (không gồm siro) khi uống phải hòa với 120 ml sữa hoặc nước trái cây để che lấp vị đắng của thuốc và tránh kích ứng họng.

Uống nhiều nước trong ngày, không uống quá 7 ngày thuốc nhuận tràng.

Liều dùng

Đường uống:

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: Uống 50 - 300 mg/ngày, có thể tới 500 mg/ngày, chia làm nhiều lần nhưng thường một liều uống trước khi đi ngủ là đủ. Khi bắt đầu điều trị, nên dùng liều cao, sau đó điều chỉnh theo đáp ứng (thí dụ dùng liều 200 mg). Tác dụng thường rõ vào ngày 1 - 3 sau liều đầu tiên. Docusat calci uống 240 mg/ngày.

Trẻ em: Chỉ dùng cho trẻ em ≥ 6 tháng tuổi bị táo bón mạn tính. Chỉ dùng dạng dung dịch uống dành cho trẻ em.

6 tháng - 2 tuổi: Mỗi lần uống 12,5 mg, ngày 3 lần.

2 - 12 tuổi: Mỗi lần uống 12,5 - 25 mg, ngày 3 lần.

Liều cho trẻ em không nên vượt quá 120 mg/ngày.

Đường trực tràng: Thụt vào trực tràng 50 - 120 mg.

Docusat cũng được dùng phối hợp với thuốc nhuận tràng kích thích nhóm anthraquinon như casanthranol, senna.

Để phụ trợ khi tiến hành X quang ổ bụng: Người lớn: Uống 400 mg với thuốc cản quang bari sulfat. Trẻ em: Uống 75 mg với thuốc cản quang bari sulfat (dùng dạng dung dịch uống dành cho trẻ em). Trẻ em ≥ 12 tuổi dùng liều như người lớn.

Tương tác thuốc

Docusat có thể tăng cường sự hấp thu qua đường tiêu hóa của các thuốc khác như parafin lỏng (không được dùng đồng thời 2 thuốc này với nhau), dantron hoặc phenolphthalein. Dùng cách xa các thuốc khác ít nhất 2 giờ.

Giảm liều của thuốc nhuận tràng anthraquinon nếu dùng cùng docusat.

Dùng đồng thời docusat với aspirin làm tăng tác dụng không mong muốn trên niêm mạc đường tiêu hóa.

Độ ổn định và bảo quản

Dạng viên nang dễ trong bao kín, bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Dạng dung dịch dễ trong lọ kín.

Dạng sirô dễ trong lọ kín, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Ỉa chảy, đau bụng và hội chứng mất nước.

Xử trí: Điều trị triệu chứng, lập lại cân bằng nước và điện giải.

Thông tin qui chế

Docusat 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.

DOMPERIDON

Tên chung quốc tế: Domperidone.

Mã ATC: A03FA03.

Loại thuốc: Thuốc chống nôn/thuốc đối kháng dopamin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 10 mg.

Hỗn dịch uống: 30 mg/30 ml.

Thuốc đạn: 30 mg.

Óng tiêm: 10 mg/2 ml.

Cốm sủi: 10 mg/gói.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Domperidon là chất đối kháng thụ thể cả thụ thể D_1 và D_2 của dopamin, tương tự như metoclopramide. Do thuốc hầu như không có tác dụng lên các thụ thể dopamin ở não nên domperidon không có ảnh hưởng lên tâm thần và thần kinh. Domperidon thúc đẩy nhu động của dạ dày (prokinetic agent), làm tăng trương lực cơ thắt tâm vị và làm tăng biên độ mở rộng của cơ thắt môn vị sau bữa ăn, nhưng lại không ảnh hưởng lên sự bài tiết của dạ dày. Thuốc dùng để điều trị triệu chứng buồn nôn và nôn cấp, cả buồn nôn và nôn do dùng levodopa hoặc bromocriptin ở người bệnh Parkinson. Tuy nhiên, do không vào được thần kinh trung ương, chỉ tác dụng ở ngoại biên (trên vùng cò súng, chemoreceptor trigger zone, CTZ ở sàn não thất 4 và trên óng tiêu hóa) nên tác dụng chống nôn của domperidon không bằng metoclopramide nhưng ít gây hội chứng ngoại tháp hơn. Domperidon cũng có khả năng đối kháng lại tác dụng ức chế bài tiết prolactin gây ra bởi dopamin hoặc apomorphine, làm tăng rõ rệt nồng độ prolactin trong huyết tương.

Dược động học

Domperidon được hấp thu ở đường tiêu hóa, nhưng có sinh khả

dụng đường uống thấp (uống lúc đói chỉ vào khoảng 15%) do chuyển hóa bước đầu của thuốc qua gan và chuyển hóa ở ruột. Thuốc cũng được hấp thu khi đặt trực tràng với sinh khả dụng tương đương với sinh khả dụng sau khi uống, nhưng nồng độ đỉnh trong huyết tương chỉ bằng 1/3 nồng độ đỉnh đạt được sau khi uống và hấp thu chậm hơn (đạt nồng độ đỉnh sau 1 giờ so với 30 phút sau khi uống hoặc tiêm bắp). Sinh khả dụng đường tiêm bắp đạt khoảng 90% với nồng độ đỉnh đạt sau khoảng 30 phút. Sinh khả dụng của thuốc sau khi uống tăng lên rõ rệt (từ 13% lên khoảng 23%) nếu uống thuốc 90 phút sau khi ăn, nhưng thời gian để đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương thì chậm lại.

Thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng từ 91% đến 93%. Thể tích phân bố của thuốc khoảng 5,71 lít/kg thể trọng. Có khoảng 0,2% đến 0,8% lượng thuốc có khả năng xâm nhập qua hàng rào nhau thai.

Thuốc chuyển hóa rất nhanh và nhiều ở gan nhờ quá trình hydroxyl hóa và khử N-alkyl oxy hóa. Nửa đời thải trừ ở người khỏe mạnh khoảng 7,5 giờ và kéo dài ở người có suy giảm chức năng thận (nửa đời thải trừ có thể tăng lên đến 21 giờ trên bệnh nhân có nồng độ creatinin huyết tương lớn hơn 530 mmol/lit). Không có hiện tượng thuốc bị tích tụ trong cơ thể do suy thận, vì độ thanh thải của thận thấp hơn nhiều so với độ thanh thải toàn phần của huyết tương. Domperidon đào thải theo phân và nước tiểu, chủ yếu dưới dạng các chất chuyển hóa: 30% liều uống đào thải theo nước tiểu trong 24 giờ (0,4% ở dạng nguyên vẹn); 66% đào thải theo phân trong vòng 4 ngày (10% ở dạng nguyên vẹn). Domperidon hầu như không qua hàng rào máu - não.

Chỉ định

Điều trị ngắn hạn triệu chứng buồn nôn và nôn nặng do nhiều nguyên nhân khác nhau như sau dùng hóa trị liệu điều trị ung thư, do levodopa hoặc bromocriptin trong điều trị bệnh Parkinson. Thuốc ít khi được dùng với tác dụng chống nôn kéo dài hoặc phòng ngừa nôn hậu phẫu.

Điều trị triệu chứng chứng khó tiêu không liên quan đến loét.

Điều trị triệu chứng của hội chứng trào ngược dạ dày - thực quản.

Thúc đẩy nhu động dạ dày trong chứng liệt ruột nhẹ ở bệnh nhân tiêu đường, sau bữa ăn do thức ăn chậm xuống ruột.

Chống chỉ định

Quá mẫn với domperidon.

Rối loạn dẫn truyền tim hoặc bệnh tim.

Suy gan vừa và nặng.

Dùng phối hợp với thuốc kéo dài khoảng cách QT, hoặc với các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 (như cimetidine, ketoconazole, erythromycin) do có khả năng gia tăng nguy cơ làm kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ.

Dùng phối hợp với các chất chống nôn ức chế thụ thể neuropeptide-1 ở não.

Chảy máu đường tiêu hóa hoặc thủng đường tiêu hóa.

Tắc ruột cơ học.

U tuyến yên tiết prolactin (prolactinoma). Phụ nữ mang thai.

Thận trọng

Chỉ được dùng domperidon không quá 12 tuần cho người bệnh Parkinson. Có thể xuất hiện các tác dụng có hại ở thần kinh trung ương. Chỉ dùng domperidon cho người bệnh Parkinson khi các biện pháp chống nôn khác an toàn hơn không có tác dụng.

Thận trọng khi dùng cho người bệnh có rối loạn điện giải rõ rệt (hạ kali huyết, hạ magnezi huyết). Phải giảm 30 - 50% liều ở người bệnh suy thận và cho uống thuốc làm nhiều lần trong ngày. Domperidon rất ít khi được dùng theo đường tĩnh mạch thì phải thật thận trọng, đặc biệt là trên bệnh nhân có tiền sử loạn nhịp tim hoặc hạ kali huyết.

Tiêm tĩnh mạch domperidon có thể gây co giật, rối loạn vận động cấp, loạn nhịp tim thất, ngừng tim và tử vong. Hiện nay nhiều nước đã cấm sử dụng domperidon đường tiêm.

Thời kỳ mang thai

Chưa có dữ liệu về độ an toàn của domperidon trên người, tuy nhiên sử dụng thuốc trên động vật đã thấy thuốc có khả năng gây dị tật thai do vậy không dùng thuốc cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Một lượng nhỏ domperidon được bài tiết vào sữa mẹ (tỷ lệ nồng độ thuốc trong sữa mẹ/huyết tương là 0,03); tuy nhiên do có khả năng gây độc tính cao trên mẹ nên không dùng thuốc này cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1 000

Tiêu hóa: Nôn, buồn nôn, tiêu chảy, khô miệng.

Thần kinh trung ương: Đau đầu, mất ngủ.

Hiem gặp, ADR <1/1 000

Domperidon khó qua được hàng rào máu - não và ít có khả năng hơn metoclopramide gây ra các tác dụng ở thần kinh trung ương như phản ứng ngoại tháp (bao gồm rối loạn trương lực cơ cấp và hội chứng an thần kinh ác tính), co giật. Rối loạn ngoại tháp và buồn ngủ xảy ra với tỷ lệ rất thấp và thường do rối loạn tính thám của hàng rào máu - não (trẻ đê non, tổn thương màng não) hoặc do quá liều. Chảy sữa, rối loạn kinh nguyệt, mất kinh, vú to hoặc đau tức vú, giảm khoái cảm do tăng prolactin huyết thanh có thể gặp ở người bệnh dùng thuốc liều cao dài ngày.

Nguy cơ loạn nhịp thất nặng hoặc tử vong do đột ngột do tim mạch cao hơn ở người bệnh dùng liều hàng ngày trên 30 mg và người bệnh trên 60 tuổi.

Phản ứng dị ứng bao gồm sốc phản vệ, mày đay, phù Quinck rất hiếm gặp khi dùng domperidon.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng thuốc và điều trị triệu chứng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc dùng chủ yếu theo đường uống, rất hiếm khi dùng đường tiêm. Nên uống thuốc 15 - 30 phút trước bữa ăn.

Đường tiêm: Hiện nay nhiều nước đã cấm không tiêm tĩnh mạch domperidon, nên khuyến cáo không sử dụng thuốc qua đường này cho bệnh nhân.

Nên dùng domperidon với liều thấp nhất có hiệu quả.

Liều dùng:

Người lớn và trẻ em cân nặng trên 35 kg: Uống 10 - 20 mg/lần, 3 - 4 lần/ngày, tối đa 80 mg/ngày. Hoặc đặt thuốc vào trực tràng 30 - 60 mg/lần, 2 lần/ngày.

Trẻ em:

Điều trị nôn và buồn nôn: Dùng đường uống cho trẻ cân nặng đến 35 kg: uống 250 - 500 microgram/kg cân nặng/lần, 3 - 4 lần/ngày, tối đa 2,4 mg/kg/ngày. Đường đặt trực tràng: trẻ có cân nặng từ 15 - 35 kg: 30 mg/lần, 2 lần/ngày (hoặc mỗi ngày đặt vào trực tràng 4 mg/kg, chia làm nhiều lần). Không dùng đường đặt trực tràng cho trẻ có cân nặng dưới 15 kg.

Điều trị trào ngược dạ dày - thực quản, thúc đẩy nhu động đường tiêu hóa: trẻ sơ sinh: uống 100 - 300 microgram/kg/lần, 4 - 6 lần/ngày; trẻ từ 1 tháng - 12 tuổi: uống 200 - 400 microgram/kg/lần (tối đa 20 mg/lần), 3 - 4 lần/ngày; trẻ từ 12 - 18 tuổi: uống 10 - 20 mg/lần, 3 - 4 lần/ngày.

Tương tác thuốc

Thuốc giảm đau opioid và các thuốc kháng cholinergic có thể đối kháng tác dụng của domperidon trên nhu động đường tiêu hóa.

Các thuốc ức chế enzym chuyển hóa thuốc CYP3A4 ở gan (như ketoconazol và các azol chống nấm khác, erythromycin, clarithromycin, amiodaron, amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, diltiazem, verapamil) có thể làm giảm chuyển hóa của domperidon, làm gia tăng nguy cơ gây kéo dài đoạn QT trên điện tâm đồ và nguy cơ gây loạn nhịp tim. Vì vậy nên tránh dùng cùng các thuốc này với domperidon. Domperidon có thể đối kháng tác dụng làm giảm prolactin huyết tương của bromocriptin. Domperidon có thể làm tăng tốc độ hấp thu qua đường tiêu hóa của paracetamol do làm thay đổi nhu động đường tiêu hóa.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc trong bao bì kín.

Hỗn dịch uống chỉ sử dụng trong vòng 3 tháng sau khi mở lọ thuốc.

Tương kỵ

Hầu như không có tương kỵ với các thuốc khác.

Quá liều và xử trí

Quá liều domperidon thường xuất hiện các biểu hiện buồn ngủ, mất khả năng xác định phương hướng, hội chứng ngoại tháp, đặc biệt hay gặp ở trẻ em. Xử trí ngộ độc cấp và quá liều: rửa dạ dày, dùng than hoạt, điều trị triệu chứng. Các thuốc kháng cholinergic hoặc các thuốc điều trị Parkinson có khả năng giúp kiểm soát hội chứng ngoại tháp trong trường hợp quá liều.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Dompenyl-M; Dompidone; Dompil-10; Domridon; Donalium; Dotium; Glomoti-M; Mofirum; Motiridon; Notalium -UP; Opedom; Operidone; Sagolium-M; Savidome; SP-Dom

DONEPEZIL HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Donepezil hydrochloride.

Mã ATC: N06DA02.

Loại thuốc: Thuốc ức chế acetylcholinesterase có thể hồi phục (tác dụng trung tâm).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên bao phim: 5 mg, 10 mg, 23 mg.

Viên ngậm: 5 mg, 10 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Donepezil hydroclorid, dẫn xuất của piperidin, là một thuốc ức chế acetylcholinesterase có tác dụng trung tâm và có thể hồi phục. Thuốc là một chất đối kháng cholinesterase gắn thuận nghịch vào cholinesterase (như acetylcholinesterase) và làm bất hoạt chất này và như vậy ức chế sự thủy phân của acetylcholin. Điều này làm tăng nồng độ acetylcholin ở các synap cholinergic. Hoạt tính kháng acetylcholinesterase của donepezil tương đối đặc trưng đối với acetylcholinesterase ở não so với sự ức chế của butyrylcholinesterase ở các mô ngoại biên.

Sự thiếu hụt acetylcholin do mắt chọn lọc các tế bào thần kinh cholinergic ở vỏ não, thùy trán, thùy đỉnh, thùy thái dương, nhân trán và hồi hải mã, và cũng tại các hạch nền và hạ khâu não được thừa nhận là một trong các đặc trưng sinh lý bệnh học đầu tiên của bệnh Alzheimer làm mất trí nhớ và thiếu hụt nhận thức. Vì vỏ não thiếu hụt chất dẫn truyền thần kinh này đã giải thích được một số biểu hiện lâm sàng của sự sa sút trí tuệ nhẹ và vừa, nên

việc tăng cường chức năng cholinergic bằng một thuốc ức chế acetylcholinesterase như tacrin hoặc donepezil là một trong các phương pháp điều trị. Vì nhiều hệ thống tế bào thần kinh trung tâm cuối cùng đi đến thoái hóa rộng ở bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer, nên về lý thuyết, hiệu lực của các thuốc kháng cholinesterase có thể giảm sút khi bệnh tiến triển và khi còn ít tế bào thần kinh cholinergic hoạt động.

Dược động học

Hấp thu: Donepezil hydrochlorid hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, nồng độ tối đa của viên nén 10 mg trong huyết tương đạt được trong vòng 3 - 4 giờ sau khi uống.

Phân bố: Thể tích phân bố sau khi uống là 12 - 16 lít/kg. Sự gắn với protein huyết tương là 96%, chủ yếu với albumin (75%) và alpha 1-acid glycoprotein (21%).

Chuyển hóa: Donepezil được chuyển hóa một phần qua isoenzym CYP3A4 và với mức độ ít hơn qua CYP2D6 thành bốn chất chuyển hóa chủ yếu, trong đó hai chất có hoạt tính. Khoảng 11% của liều hiện diện trong huyết tương dưới dạng 6-O-desmethyldonepezil có hoạt tính tương tự như donepezil.

Nồng độ ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng 15 ngày sau khi bắt đầu điều trị.

Thải trừ: Trong 10 ngày, khoảng 57% của liều dùng được thu hồi từ nước tiểu dưới dạng thuốc không thay đổi (17%) và các chất chuyển hóa; khoảng 15% từ phân; 28% còn lại không thu hồi được, có thể do có sự tích lũy. Nửa đời thải trừ là khoảng 70 giờ.

Chỉ định

Điều trị triệu chứng và làm giảm tạm thời chứng sa sút trí tuệ nhẹ và vừa trong bệnh Alzheimer (sa sút trí tuệ trước tuổi già hoặc sa sút trí tuệ tuổi già).

Chống chỉ định

Quá mẫn với donepezil, các dẫn xuất của piperidin hoặc bất cứ thành phần nào của chế phẩm.

Thận trọng

Donepezil và các thuốc ức chế acetylcholinesterase khác có thể có tác dụng cường thần kinh đối giao cảm; gây nhịp tim chậm và/hoặc блок tim ở bệnh nhân có hoặc không có tiền sử bệnh tim; các cơn ngất do dùng donepezil. Nhịp tim chậm được coi là một chống chỉ định tương đối trong việc dùng các thuốc ức chế acetylcholinesterase tác dụng trung tâm. Dùng thận trọng ở bệnh nhân có hội chứng suy nút xoang hoặc các bất thường khác về dẫn truyền ở tim trên tâm thất.

Dùng thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử cơn động kinh, các thuốc có tác dụng giống cholin có khả năng gây các cơn co giật toàn thân, mặc dù cơn co giật cũng có thể do bệnh Alzheimer. Dùng thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử hen hoặc viêm phổi tắc nghẽn mạn tính, có nguy cơ bị loét dạ dày (ví dụ, trước đây đã dùng các thuốc NSAID), hoặc ở bệnh nhân bị bí tiểu.

Donepezil có thể làm tăng tác dụng phong bế thần kinh - cơ của các thuốc phong bế thần kinh - cơ khử cực (như succinylcholin). Không dùng donepezil cho bệnh nhân sau phẫu thuật bằng quang hoặc tiêu hóa.

Tác dụng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc: Chóng mặt, ngủ gà, mệt mỏi và co cứng cơ có thể xảy ra, đặc biệt khi bắt đầu điều trị hay khi tăng liều dùng donepezil, nên cần phải thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

Thời kỳ mang thai

Không có dữ liệu lâm sàng về việc dùng donepezil hydrochlorid cho phụ nữ mang thai, do đó không dùng thuốc này cho phụ nữ trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không biết donepezil hydrochlorid có tiết vào sữa người hay không và không có dữ liệu về việc dùng thuốc này cho phụ nữ đang cho con bú. Do đó, phụ nữ đang dùng donepezil không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR thường gặp nhất là tiêu chảy, co cứng cơ, mệt mỏi, chán ăn, buồn nôn, nôn, chóng mặt, mất ngủ.

Thường gặp, ADR > 1/100

TKTW: Mất ngủ, nhức đầu, đau, mệt mỏi, choáng váng, giấc mơ khác thường, tình trạng kích động, ảo giác, trầm cảm, lú lẫn, dễ xúi động, rối loạn nhân cách, sốt, ngủ lơ mơ, tiếng rên khác thường, hung hăng, lo âu, mất ngôn ngữ, hoang tưởng, bồn chồn, dễ bị kích thích, chóng mặt.

Tim mạch: Tăng huyết áp, đau ngực, chảy máu, ngất, hạ huyết áp, rung tâm nhĩ, điện tâm đồ bất thường, phù, suy tim, phù ngoại biên, giãn mạch.

Hô hấp: Viêm phế quản, ho tăng lên, khó thở, viêm họng, viêm phổi.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, chán ăn, giảm cân nặng, đau bụng, táo bón, khó tiêu, đau thượng vị, đại tiện mất chủ động, viêm dạ dày - ruột, đau răng.

Da: Vết thâm tím, eczema, ngứa, ban, loét da, mày đay.

Nội tiết và chuyển hóa: Mất nước, tăng lipid máu, giảm tinh dục.

Sinh dục-niệu: Đi tiểu luộn, ái dâm, viêm bàng quang, tiểu tiện ra máu, tiểu tiện đêm, glucose niệu.

Huyết học: Đụng giập, thiếu máu.

Gan: Tăng alkaline phosphatase.

Thần kinh - cơ và xương: Co cứng cơ, đau lưng, tăng creatinin phosphokinase, viêm khớp, mất điều phối, gãy xương, dáng đi khác thường, tăng lactat dehydrogenase, dị cảm, run, yếu ớt.

Mắt: Nhìn mờ, đục thủy tinh thể, kích thích mắt.

Khác: Nhiễm khuẩn, nhiễm nấm, toát mồ hôi, triệu chứng cúm.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

TKTW: Động kinh.

Tim mạch: Nhịp tim chậm.

Tiêu hóa: Chảy máu tiêu hóa, loét dạ dày - tá tràng.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

TKTW: Triệu chứng ngoại tháp.

Tim mạch: Đau thắt ngực, блок xoang - nhĩ, блок dẫn truyền nhĩ-thác.

Tiêu hóa: Loét tiêu hóa, chảy máu dạ dày - ruột.

Gan: Rối loạn chức năng gan.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trong các trường hợp xảy ra áo giác, tình trạng kích động và hành vi hung hăng, cần giảm liều hoặc ngừng điều trị với donepezil.

Trong trường hợp rối loạn chức năng gan không rõ nguyên nhân, nên cân nhắc việc ngừng điều trị với donepezil.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Donepezil được dùng uống không cần quan tâm đến bữa ăn; thức ăn không ảnh hưởng đến tốc độ và mức độ hấp thu của donepezil. Với viên nén 5 mg hoặc 10 mg, nuốt toàn bộ viên với nước, không bẻ hoặc làm vỡ. Với viên nén 23 mg, nuốt toàn bộ với nước, không làm vỡ hoặc nhai do có sự thay đổi tốc độ hấp thu. Viên ngậm: đặt trên lưỡi cho viên hòa tan rồi nuốt không cần nước.

Liều lượng:

Sa sút trí tuệ trong bệnh Alzheimer nhẹ và vừa:

Người lớn: Donepezil hydrochlorid được dùng với liều ban đầu 5 mg ngày một lần, uống vào buổi tối ngay trước khi đi ngủ. Nên duy trì liều 5 mg ngày một lần trong 4 - 6 tuần để có thể đánh giá

đáp ứng lâm sàng ban đầu đối với việc điều trị cũng như giúp đạt được nồng độ thuốc ở trạng thái ổn định. Sau 4 - 6 tuần, nếu cần thiết, có thể tăng liều lên 10 mg mỗi ngày một lần.

Ở bệnh nhân có triệu chứng nghiêm trọng, sau ba tháng, có thể xem xét tăng thêm đến liều 23 mg ngày một lần. Cần đánh giá lại hiệu quả lâm sàng một cách đều đặn.

Các thông số theo dõi: Hành vi, tâm trạng, chức năng ruột, chức năng nhận thức, chức năng chung (như các hoạt động của đời sống hàng ngày).

Người suy thận, suy gan: Không cần phải điều chỉnh liều donepezil hydrochlorid ở người suy thận hoặc suy gan ở mức độ nhẹ hoặc vừa vì tình trạng này không ảnh hưởng đến độ thanh thải của thuốc.

Trẻ em: Không khuyến cáo dùng donepezil hydrochlorid cho trẻ em.

Tương tác thuốc

Sự chuyển hóa ở gan của donepezil qua hệ thống cytochrom P₄₅₀ đã được chứng minh. Nồng độ donepezil trong huyết tương có thể tăng lên do các thuốc ức chế isoenzym CYP3A4 như ketoconazol, itraconazol và erythromycin, và do các thuốc ức chế isoenzym CYP2D6 như fluoxetine và quinidin. Nồng độ/tác dụng của donepezil cũng có thể tăng lên do conivaptan, corticosteroid (toàn thân). Ngược lại, nồng độ của donepezil trong huyết tương có thể bị giảm do các chất gây cảm ứng enzym như rifampicin, phenytoin, carbamazepin và rượu. Nồng độ/tác dụng của donepezil cũng có thể bị giảm bởi các thuốc kháng cholinergic, peginterferon alpha 2b, tocilizumab.

Donepezil có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của các thuốc chống loạn thần, thuốc chẹn beta, thuốc chủ vận cholinergic, succinylcholin. Donepezil có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của các thuốc kháng cholinergic, các thuốc phong bế thần kinh - cơ (không khử cực).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nơi khô ráo, ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Việc dùng quá liều với thuốc ức chế acetylcholinesterase có thể dẫn đến cơn tiết acetylcholin, biểu hiện là buồn nôn, nôn nã, tiết nước bọt, đổ mồ hôi, nhịp tim chậm, hạ huyết áp, giảm hô hấp, đột quy và co giật. Có khả năng làm tăng nhược cơ và có thể dẫn đến tử vong nếu các cơ hô hấp bị ảnh hưởng.

Xử trí: Trong bất cứ trường hợp quá liều với thuốc ức chế acetylcholinesterase nào, nên dùng các biện pháp hỗ trợ toàn thân. Thuốc kháng cholinergic như atropin có thể được sử dụng làm thuốc giải độc trong trường hợp quá liều với donepezil. Atropin sulfat được dùng với liều khởi đầu 1 - 2 mg, tiêm tĩnh mạch; liều kế tiếp được dựa trên đáp ứng lâm sàng.

Thông tin quy chế

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

Tên thương mại

Aricept; Aricept Evess.

DOPAMIN

Tên chung quốc tế: Dopamine.

Mã ATC: C01CA04.

Loại thuốc: Thuốc kích thích thụ thể beta₁ và alpha, giải phóng adrenalin của hệ thần kinh giao cảm.

Dạng thuốc và hàm lượng:

Ông tiêm chứa dopamin hydrochlorid: 200 mg/5 ml, 400 mg/10 ml,

400 mg/5 ml, 800 mg/5 ml. Tá dược: Natri metabisulfit 1%. Chú ý natri bisulfit là chất chống oxy hóa có thể gây ra hoặc làm nặng các phản ứng phản vệ.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dopamin kích thích trực tiếp thụ thể alpha₁, alpha₂ và beta₁-adrenergic và gián tiếp giải phóng noradrenalin từ đầu mút tận cùng của thần kinh giao cảm và hậu hạch giao cảm, hạch tự động tạo ra các tác dụng khác nhau. Trên tim dopamin có tác dụng tăng co bóp cơ tim, nên làm lưu lượng và thể tích nhát bóp tăng. Dopamin với liều thấp hoặc trung bình không gây loạn nhịp nhanh. Thuốc thường làm tăng huyết áp tâm thu và hiệu số huyết áp chênh lệch. Với liều thấp từ 1 - 5 microgam/kg/phút, huyết áp tâm trương tăng nhẹ vì sức cản ngoại vi toàn thể thường không bị ảnh hưởng ở liều này. Dopamin liều thấp gây giãn mạch thận và mạch mạc treo ruột làm tăng lưu lượng máu đến thận, tăng lọc cầu thận, nước tiểu và bài tiết natri. Tác dụng này không bị mất bởi các thuốc chẹn alpa, beta, atropin hoặc kháng histamin. Do vậy, tác dụng này có thể do dopamin kích thích trực tiếp đến các thụ thể dopamin ở hệ mạch thận và mạch mạc treo ruột. Sự tăng lượng nước tiểu do dopamin không gây bất cứ một sự giảm nào về áp lực thẩm thấu nước tiểu. Với liều trung bình (5 - 20 microgam/kg/phút), dopamin có tác dụng kích thích thụ thể beta cùng với tác dụng dopamin. Thuốc làm tăng tính co bóp cơ tim và tần số tim tăng rất nhẹ. Dopamin có tác dụng co cơ dương tính và làm giảm sức cản ngoại vi toàn thể (giãn mao mạch).

Với liều cao (> 20 microgam/kg/phút), dopamin kích thích rõ rệt thụ thể alpha, làm co mạch ngoại vi và mạch thận, tăng cả hai huyết áp tâm thu và tâm trương và làm giảm bài niệu.

Dược động học

Dopamin bị chuyển hóa nhanh và mất tác dụng nhanh ở đường tiêu hóa nên không dùng đường uống và do tác dụng co mạch nên dopamine cũng không dùng đường tiêm dưới da và tiêm bắp, chỉ duy nhất tiêm tĩnh mạch. Tác dụng làm tăng huyết áp của dopamin có thể thấy rõ ngay 1 - 2 phút sau khi tiêm truyền tĩnh mạch. Tác dụng này kéo dài khi tiếp tục tiêm truyền và sẽ giảm trong vòng 10 phút sau khi ngừng truyền. Thời gian tác dụng của dopamin kéo dài 1 giờ ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế MAO. Dopamin chuyển hóa ở gan, thận, và huyết tương thông qua monoaminoxidase (MAO) và catechol-O-methyl transferase (COMT) tạo thành 2 chất chuyển hóa mất hoạt tính. Ngoài ra khoảng 25% liều dopamin bị chuyển hóa tạo thành noradrenalin ở đầu mút tận cùng thần kinh giao cảm. Nửa đời là 1,25 phút (xấp xỉ 2 phút). Dopamin được phân phối rộng khắp cơ thể nhưng không đi qua hàng rào máu - não và chưa biết có đi qua rau thai hay không. Dopamin được bài tiết 80% trong vòng 24 giờ qua thận chủ yếu dưới dạng đã chuyển hóa và với lượng rất ít đào thải ở dạng chưa chuyển hóa. Nửa đời pha alpha là 1 - 2 phút. Nửa đời pha beta là 6 - 9 phút.

Chỉ định

Chóng sốc do nhồi máu cơ tim, chấn thương, nhiễm khuẩn huyết và phẫu thuật tim khi cần thuốc tăng co cơ tim hồi sinh tim phổi. Dopamin đặc biệt hữu ích trong điều trị suy thận cấp có giảm tưới máu thận hoặc đáy ít. Tuy nhiên để dopamin có tác dụng, đầu tiên phải truyền dịch để bù giảm thể tích máu. Dopamin được coi là thuốc thông dụng trong điều trị suy tim sung huyết cấp và suy tim mạn mãt bù không đáp ứng với digoxin và thuốc lợi niệu.

Chống chỉ định

U tể bào ura crôm, loạn nhịp nhanh, rung thất, bệnh thiếu máu cục bộ tim, cường giáp trạng. Tránh dùng cùng với thuốc gây mê halothan.

Thận trọng

Phải bù trước tình trạng giảm thể tích máu.

Giám sát chặt chẽ các thông số tim mạch (huyết áp, áp lực tĩnh mạch trung tâm, lượng nước tiểu từng giờ...).

Trong trường hợp các bệnh động mạch ngoại vi như bệnh Raynaud, viêm nội mạc động mạch đái tháo đường, bệnh Buerger hoặc bệnh mạch máu khác, phải dùng dopamin liều thấp và sau tăng dần. Trong khi tiêm truyền, bệnh nhân có thể bị co mạch đặc biệt ở liều cao.

Suy tim: Dopamin có lợi trong điều trị suy tim cấp do giảm co bóp cơ tim. Tuy nhiên khi dòng chảy ra bị nghẽn (trong hẹp van động mạch chủ hoặc hẹp động mạch phổi, hoặc hẹp dưới van động mạch chủ do phì đại vách liên thất), lưu lượng tim có thể giảm khi cho dopamin, vì do tăng hậu tài.

Nhồi máu cơ tim: Vì nguy cơ co mạch có thể xảy ra ngay cả với liều thấp, cần đặc biệt theo dõi. Phải ngừng dopamin hoặc phải giảm liều khi thấy người bệnh đau, có nhịp nhanh xoang trên 120 chu kỳ/phút, ngoại tâm thu thất đa dạng từng nhóm hoặc thành chuỗi, hoặc nhịp nhanh thất, hoặc trên điện tâm đồ có dấu hiệu thiếu máu cục bộ hay tổn thương.

Suy gan: Vì dopamin chuyển hóa ở gan, nên người bệnh suy gan có thể cần tiêm truyền tốc độ chậm.

Thời kỳ mang thai

Tác dụng của dopamin trên thai không biết rõ. Vì vậy chỉ dùng thuốc này cho người mang thai khi đã cân nhắc kỹ lợi ích vượt trội tiềm năng nguy hại.

Thời kỳ cho con bú

Không biết dopamin có phân bố vào sữa hay không. Phải thận trọng khi dùng thuốc này cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hầu hết các phản ứng có hại đều liên quan đến được lý và liều của thuốc. Các phản ứng có hại bao gồm nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, con đau thất ngực, hạ huyết áp, thở nôn, buồn nôn, nôn, và đau đầu. Co mạch có thể dẫn đến hoại tử, suy thận. Có thể có ngoại tâm thu thất. Nếu tiêm dopamin ra ngoài tĩnh mạch hoặc tiêm vào dưới da thì da hoặc mô có thể bị hoại tử. Do đó, cần tiêm truyền dopamin vào tĩnh mạch lớn qua một ống thông cố định chắc chắn (catheter).

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Đau đầu.

Tuần hoàn: Đau thất ngực, tăng huyết áp, co mạch, đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, nhịp tim chậm.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Hô hấp: Khó thở.

Cơ quan khác: Hoại tử khi tiêm để thuốc ra ngoài mạch.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Phản ứng dị ứng.

Tuần hoàn: Dẫn truyền lạc hướng, phức bộ QRS giãn rộng, loạn nhịp tim, hạ huyết áp.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tuần hoàn: Ngoại tâm thu.

Thần kinh: Lo hãi.

Da: Dị ứng phản ứng.

Chuyển hóa: Tăng nitơ huyết.

Cơ quan khác: Xanh tím ngoại biên.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Vì nửa đời dopamin chỉ khoảng 2 phút, nên đa số các phản ứng không mong muốn có thể giải quyết bằng ngừng hoặc giảm tốc độ truyền.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Phải bù giảm thể tích tuần hoàn trước khi cho dopamin.

Giám sát chặt chẽ các thông số tim mạch (huyết áp, áp lực tĩnh mạch

trung tâm hoặc áp lực mao mạch phổi, lượng nước tiểu từng giờ...). Chỉ dùng tiêm truyền tĩnh mạch hoặc dùng 1 bơm tiêm có lưu lượng hằng định.

Dopamin có thể pha loãng vào dung dịch glucose 5%, 10% hoặc 20%, dung dịch natri clorid 0,9%, dung dịch Ringer lactat. Không được pha vào các dung dịch kiềm. Dung dịch đã pha có thể bền vững trong 24 giờ.

Bảng hướng dẫn cách pha dopamin:

mg	Thể tích (thuốc tiêm)	Thể tích dung môi	Nồng độ cuối cùng
200	5 ml (1 ống 40 mg/ml)	250 ml	800 mg/l
200	5 ml (1 ống 40 mg/ml)	500 ml	400 mg/l
400	5 ml (1 ống 80 mg/ml)	500 ml	800 mg/l
800	5 ml (1 ống 160 mg/ml)	500 ml	1 600 mg/l

Liều lượng:

Liều lượng phụ thuộc vào tác dụng không mong muốn và thay đổi theo mỗi người bệnh. Lúc đầu, nên dùng liều thấp: 2 - 5 microgam/kg/phút truyền tĩnh mạch và tăng dần tùy theo tiến triển của các thông số giám sát cho tới khi đạt liều 10 hoặc 15 hoặc 20 microgam/kg/phút.

Cuối thời gian điều trị, liều phải giảm dần, cách nửa giờ giảm một lần với sự giám sát chặt chẽ các thông số tim mạch.

Trẻ em và người cao tuổi: Giống như liều người lớn.

Tương tác thuốc

Vì dopamin được chuyển hóa bởi enzym monoaminoxydase (MAO), nên các thuốc úc chế enzym này sẽ làm tăng hiệu lực của dopamin. Cần bắt đầu liều dopamin bằng 1/10 liều thường dùng cho những người bệnh đang dùng thuốc úc chế MAO.

Tránh kết hợp dopamin với phenytoin: có thể dẫn tới hạ huyết áp và chậm nhịp tim. Nếu cần điều trị chống co giật, nên dùng thuốc khác thay cho phenytoin.

Cần điều chỉnh liều dopamin khi kết hợp với các thuốc chẹn alpha, chẹn beta, butyrophenon, thuốc lợi tiểu, phenothiazin, thuốc úc chế tái nhận MAO không chọn lọc, maprotilin, modobemid, oxytocin, vasopressin, thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc co mạch, epinephrin.

Tác dụng trên tim của dopamin bị các thuốc chẹn beta như propranolol và metoprolol đối kháng. Co mạch ngoại vi do dopamin liều cao bị các thuốc chẹn alpha đối kháng. Tuy nhiên, tác dụng giãn mạch thận và mạch mạc treo ruột của dopamin không bị ảnh hưởng bởi các thuốc chẹn alpha và beta.

Butyrophenon (như haloperidol) và phenothiazin có thể làm mất tác dụng giãn mạch thận và mạch mạc treo ruột (ở liều thấp của dopamin). Dùng đồng thời với thuốc vasopressin (hormon kháng lợi niệu), thuốc co mạch và oxytocin có thể gây tăng huyết áp nặng. Ở bệnh nhân được gây mê bằng halothan, cyclopropan, dopamin có thể gây loạn nhịp thất và tăng huyết áp.

Dopamin có thể kéo dài thời gian nửa đời của tolazolin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh ánh sáng, tránh để đông lạnh. Chỉ pha loãng dung dịch tiêm ngay trước khi dùng.

Sau khi pha loãng trong 250 - 500 ml dung dịch nước muối sinh lý hoặc dung dịch glucose 5% hoặc dung dịch glucose 5% và natri clorid 0,9% hoặc dung dịch glucose 5% và natri clorid 0,45% hoặc dung dịch Ringer lactat để tiêm truyền tĩnh mạch, dopamin có thể bền vững trong 24 giờ.

Không được dùng khi dung dịch dopamin có màu sẫm hơn màu vàng nhạt hoặc bị biến màu.

Tương kỵ

Dopamin bị mất hoạt tính khi pha loãng trong dung dịch kiềm (dung dịch trở thành từ hồng đến tím). Vì vậy không được pha trong natri bicarbonat 5% hoặc các dung dịch kiềm khác. Sự tương kỵ cũng xảy ra khi trộn dopamin với các tác nhân oxy hóa, muối sắt, furosemid, thiopental, insulin, alteplase, ampicilin, amphotericin B, gentamicin, cefalothin, oxacilin.

Quá liều và xử trí

Độc tính liên quan đến liều như nhịp tim nhanh và đau thắt ngực được điều trị bằng điều chỉnh tốc độ truyền hoặc ngừng thuốc. Nếu thuốc tiêm lọt ra ngoài tĩnh mạch, phải tiêm ngấm vùng xung quanh càng sớm càng tốt với 5 - 10 mg phenolamin pha loãng thành 10 - 15 ml với dung dịch natri clorid để hạn chế hoại tử.

Nếu dùng dopamin ở liều cao hoặc ở người bệnh bị nghẽn mạch ngoại vi cần giám sát màu da và nhiệt độ ở các đầu chi. Giám sát chặt chẽ lưu lượng nước tiểu, nhịp tim, huyết áp trong khi truyền dopamin. Trường hợp huyết áp tâm trương tăng cao, phải giảm tốc độ truyền và cần theo dõi người bệnh cẩn thận, kể cả hiện tượng co mạch có thể xảy ra.

Do thuốc có thời gian tác dụng ngắn nên khi quá liều chỉ cần dùng các biện pháp chống độc thông thường cũng đủ giải quyết. Trường hợp quá liều cao có độc tính nặng có thể dùng phenolamin.

Thông tin qui chế

Dopamin hydrochlorid 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

Clofedi Inj.; Dohumic; Dopamine larjan; Dopavas; Inopan; Limdopa; Unidopa.

DORIPENEM

Tên chung quốc tế: Doripenem.

Mã ATC: J01DH04.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm carbapenem, họ beta-lactam.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ bột pha tiêm chứa doripenem monohydrat tương đương với 250 mg, 500 mg doripenem.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Doripenem là một kháng sinh tổng hợp nhóm carbapenem, có cấu trúc và tác dụng dược lý tương tự như imipenem. Doripenem bền vững với tác dụng thủy phân của dehydropeptidase-I (DHP-1) có ở vi nhung mao của tế bào ống lượn gần của thận hơn so với imipenem, vì vậy không cần dùng cùng với chất ức chế DHP-1 như cilastatin.

Doripenem ức chế sự tổng hợp vách tế bào vi khuẩn bằng cách gắn với protein liên kết penicilin (PBP) để làm bất hoạt các protein này, từ đó có tác dụng diệt khuẩn. Thuốc có ái lực mạnh nhất với PBP 2 và PBP 3 của *Pseudomonas aeruginosa* và PBP 2 của *Escherichia coli*.

In vitro, doripenem có khả năng ức chế hoặc bị ức chế yếu bởi các thuốc kháng khuẩn khác. Thuốc có tác dụng cộng hoặc hiệp đồng yếu với amikacin và levofloxacin đối với *Pseudomonas aeruginosa*,

với daptomycin, linezolid, levofloxacin và vancomycin đối với các vi khuẩn Gram dương.

Doripenem có phổ tác dụng rộng, trên nhiều loại vi khuẩn Gram âm, Gram dương hiếu khí và một số vi khuẩn kỵ khí. Phổ tác dụng của doripenem tương tự như meropenem và imipenem, tuy nhiên doripenem có phần mạnh hơn so với các carbapenem khác trên *Enterobacteriaceae* và *Pseudomonas aeruginosa*.

Doripenem có tác dụng *in vitro* và trên lâm sàng đối với vi khuẩn Gram dương hiếu khí tùy tiện, bao gồm *Streptococcus intermedius* và *Streptococcus constellatus*. Thuốc cũng có tác dụng *in vitro* đối với *Staphylococcus aureus* (bao gồm các chủng nhạy cảm với oxacilin/methicilin), *S. epidermidis*, *S. agalactiae* (streptococci nhóm B) và *S. pyogenes* (streptococci nhóm A beta tan huyết).

Doripenem có tác dụng *in vitro* và trên lâm sàng đối với vi khuẩn Gram âm hiếu khí tùy tiện, bao gồm *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* và *Acinetobacter baumannii*. Thuốc cũng có tác dụng *in vitro* đối với *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *E. derogenes*, *K. oxytoca*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens* và một số chủng *Burkholderia cepacia*.

Doripenem có tác dụng *in vitro* và trên lâm sàng đối với nhiều vi khuẩn kị khí, bao gồm *Bacteroides fragilis*, *B. caccae*, *B. thetaiotaomicron*, *B. uniformis*, *B. vulgatus* và *Peptostreptococcus micros*.

Kháng thuốc: Cơ chế kháng thuốc của vi khuẩn đối với doripenem bao gồm bất hoạt thuốc bởi enzym thủy phân carbapenem (metallo-beta-lactamase), PBP đột biến hoặc thu nhận được, giảm tính thẩm thấu lớp màng ngoài và thoát chủ động. Doripenem bền vững với hầu hết các beta-lactamase bao gồm các penicilinase và cephalosporinase do các vi khuẩn Gram dương và Gram âm tiết ra, tuy nhiên không bền với tác dụng thủy phân của các beta lactamase thủy phân carbapenem. Tụ cầu kháng meticilin bao giờ cũng coi là kháng doripenem.

Kháng chéo có thể xảy ra giữa doripenem và các kháng sinh carbapenem khác, tuy nhiên một số chủng có lập (ví dụ như vài chủng *P. aeruginosa*) kháng với các carbapenem khác vẫn nhạy cảm với doripenem.

Dược động học

Dược động học của doripenem tuyển tính trong khoảng liều truyền tĩnh mạch 0,5 - 1 g. Sau khi truyền tĩnh mạch 500 mg doripenem trong 1 giờ, nồng độ tối đa do được trong huyết tương là 23 microgam/ml, giảm thành 10 microgam/ml sau 1,5 giờ và 1 microgam/ml sau 6 giờ. Doripenem liên kết với protein huyết tương dưới 10% và được phân bố rộng rãi tới các mô và dịch của cơ thể, bao gồm các tổ chức trong ổ bụng, dịch rỉ màng bụng, mật, mô túi mật và nước tiểu. Thể tích phân bố ở trạng thái cân bằng ở người trưởng thành khỏe mạnh là 16,8 lít (dao động từ 8,09 - 55,5 lít). Doripenem chuyển hóa một phần thành chất chuyển hóa mở vòng không còn hoạt tính (doripenem M1), chủ yếu nhờ dehydropeptidase-I. Nghiên cứu *in vitro* cho thấy thuốc không chuyển hóa bởi các enzym gan cytochrom P₄₅₀. Doripenem thải trừ chủ yếu dưới dạng không đổi qua thận, nhờ bài tiết ở ống thận và lọc qua cầu thận. Sau khi dùng một liều đơn doripenem 500 mg, 75% liều ban đầu ở dạng không đổi và 15% liều ban đầu dưới dạng chất chuyển hóa được tìm thấy trong nước tiểu trong vòng 48 giờ. Ít hơn 1% liều dùng thải trừ qua phân. Doripenem không bị tích lũy khi dùng chế độ liều lặp lại ở người có chức năng thận bình thường. Nửa đời thải trừ trong huyết thanh của thuốc khoảng 1 giờ, kéo dài hơn ở người suy thận. Thuốc bị loại trừ bởi thẩm tách máu.

Liên quan dược lực học/dược động học:

Các nghiên cứu tiền lâm sàng đã chứng minh, giống như các kháng sinh khác họ beta-lactam, thời gian có nồng độ doripenem trong huyết tương cao hơn nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) là thông số

tương quan tốt nhất với hiệu quả. Tương tự như các kháng sinh phụ thuộc thời gian khác, doripenem có tác dụng kim khuẩn khi thời gian có nồng độ huyết tương cao hơn MIC ($T > MIC$) dưới 40% và có tác dụng diệt khuẩn khi $T > MIC$ đạt trên 40%. Kéo dài thời gian truyền thuốc (đến 4 giờ) có hiệu quả làm tăng $T > MIC$ trên 40% tới 81%, do đó nên truyền thuốc trong 4 giờ cho người bệnh bị viêm phổi mắc phải tại bệnh viện, kể cả viêm phổi mắc phải trong khi phải thông khí hỗ trợ. Ở những bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng hoặc suy giảm miễn dịch, việc truyền thuốc trong 4 giờ sẽ phù hợp hơn vì MIC của doripenem đối với các vi khuẩn gây bệnh trong những trường hợp này đã được xác định hoặc ngờ là lớn hơn 0,5 mg/l. Chế độ liều 500 mg doripenem truyền trong 4 giờ, cứ 8 giờ một lần được ưu tiên ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường và bị nhiễm các vi khuẩn gây bệnh có MIC với doripenem ≤ 4 mg/lít.

Chỉ định

Doripenem được chỉ định cho các trường hợp nhiễm khuẩn gây ra bởi các vi khuẩn nhạy cảm với thuốc. Bao gồm: nhiễm khuẩn trong ổ bụng phức tạp, nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp, nhiễm khuẩn đường hô hấp bao gồm viêm phổi mắc phải tại bệnh viện (kể cả bệnh nhân viêm phổi do thở máy) và viêm phổi ở bệnh nhân xơ hang.

Chống chỉ định

Quá mẫn với doripenem hoặc các thuốc khác cùng nhóm carbapenem. Có tiền sử bị phản ứng phản vệ khi dùng beta-lactam.

Thận trọng

Không được dùng doripenem theo đường hít vì có thể gây viêm phổi.

Thận trọng khi sử dụng cho các bệnh nhân quá mẫn với các carbapenem khác, các penicilin, hoặc 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 doripenem với probenecid. Thận trọng khi sử dụng đồng thời với acid valproic, cần theo dõi nồng độ acid valproic trong huyết thanh.

Cần giảm liều khi sử dụng cho bệnh nhân suy thận vừa và nặng, đồng thời thường xuyên theo dõi bệnh nhân.

Co giật và các phản ứng bất lợi trên TKTW đã được báo cáo khi sử dụng các carbapenem khác (imipenem, ertapenem, meropenem), nguy cơ tăng lên ở những người sẵn có bệnh ở hệ TKTW (ví dụ như tổn thương não, tiền sử động kinh) hoặc bị suy chức năng thận. Đã có những báo cáo về bệnh nhân bị co giật khi sử dụng doripenem, tuy nhiên quan hệ nhân quả chưa được xác định.

Sử dụng kháng sinh có thể làm bội nhiễm các loại nấm và vi khuẩn không nhạy cảm, bao gồm tiêu chảy do *C. difficile* và viêm ruột kết giả mạc. Vì vậy cần theo dõi và có chẩn đoán phù hợp nếu bệnh nhân bị tiêu chảy thứ phát khi điều trị bằng doripenem.

Để hạn chế sự phát triển các vi khuẩn kháng thuốc và duy trì hiệu quả của doripenem, cũng như các kháng sinh khác, chỉ sử dụng doripenem cho các trường hợp đã được chẩn đoán xác định hoặc nghi ngờ chắc chắn là nhiễm khuẩn gây ra bởi các vi khuẩn nhạy cảm với thuốc. Cần căn cứ trên xét nghiệm vi khuẩn (nếu có) khi lựa chọn kháng sinh. Theo dõi bệnh nhân cẩn thận trong quá trình điều trị, nếu xảy ra bội nhiễm, cần có biện pháp can thiệp thích hợp. Tránh dùng doripenem kéo dài.

Các chỉ số cần theo dõi trong quá trình điều trị: Biểu hiện của phản ứng phản vệ khi dùng liều đầu tiên, định kỳ theo dõi chức năng thận, cân nhắc theo dõi các chỉ số huyết học nếu dùng kéo dài.

Thời kỳ mang thai

Trong các nghiên cứu trên động vật, doripenem không gây tác dụng bất lợi nào đối với thai nhi. 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. Chỉ sử dụng doripenem cho phụ nữ có thai 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. Nghiên cứu trên chuột cho thấy doripenem và chất chuyển hóa có bài tiết vào sữa. Cân nhắc lợi ích của việc cho trẻ tiếp tục hay ngừng bú mẹ khi sử dụng doripenem cho phụ nữ đang nuôi con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Trong các nghiên cứu pha 2 và 3, khi dùng doripenem với liều 500 mg cách 8 giờ một lần, tỉ lệ gặp ADR là 32%. Tỉ lệ bệnh nhân sử dụng doripenem phải ngừng thuốc do ADR là 0,1%.

Rất thường gặp, ADR > 1/10

TKTW: Đau đầu.

Tiêu hóa: Buồn nôn, tiêu chảy.

Thường gặp, 1/10 > ADR > 1/100

Nhiễm khuẩn: Nhiễm candida ở miệng, nhiễm nấm âm đạo.

Da và tổ chức dưới da: Ban (bao gồm cả viêm da dị ứng/bong nước, ban đỏ, ban sần, mày đay và ban đỏ đa dạng).

Gan, mật: Tăng enzym gan.

Máu và hệ bạch huyết: Thiếu máu.

Thận: Suy giảm chức năng thận.

Tại chỗ: Viêm tĩnh mạch.

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1 000

Tiêu hóa: Viêm đại tràng do *C. difficile*.

Máu và hệ bạch huyết: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính.

Miễn dịch: Phản ứng quá mẫn.

Chưa xác định tần suất: Hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell, sốc phản vệ, co giật, viêm phổi kẽ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xảy ra phản ứng quá mẫn ở bệnh nhân dùng doripenem, cần ngừng thuốc và áp dụng các biện pháp điều trị thích hợp (ví dụ epinephrin, corticosteroid, truyền dịch, truyền kháng histamin, các amin tăng huyết áp, thở oxygen và duy trì đường thở).

Nếu bệnh nhân bị tiêu chảy trong hoặc sau khi điều trị bằng doripenem, cần theo dõi và có chẩn đoán, điều trị phù hợp. Một số trường hợp tiêu chảy và viêm đại tràng giả mạc có thể hết khi ngừng thuốc, tuy nhiên với các trường hợp nặng, cần truyền dịch và điện giải, bổ sung protein và sử dụng các thuốc có tác dụng đối với *C. difficile* (metronidazol đường uống hoặc vancomycin).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Doripenem được truyền tĩnh mạch trong 1 giờ hoặc 4 giờ.

Hoàn nguyên: Thêm 10 ml nước cất pha tiêm hoặc dung dịch tiêm natri chlorid 0,9% vào lọ thuốc 250 mg hoặc 500 mg doripenem, lắc nhẹ để tạo hỗn dịch 25 mg/ml hoặc 50 mg/ml. Hỗn dịch này bắt buộc phải được pha loãng tiếp trước khi tiêm truyền cho bệnh nhân.

Pha loãng trước khi truyền:

Hỗn dịch sau khi hoàn nguyên được pha loãng tiếp bằng cách bơm vào túi dịch truyền 50 ml hoặc 100 ml (lọ bột 250 mg) hoặc 100 ml (lọ bột 500 mg) dung dịch natri chlorid 0,9% hoặc dung dịch glucose 5%, lắc đều để tạo dung dịch trong suốt.

Liều dùng cho người lớn:

Doripenem dùng ở dạng monohydrat nhưng liều được khuyến cáo theo lượng doripenem khán. 1,04 g doripenem monohydrat tương

đương khoảng 1 g doripenem khan.

Liều thường dùng của doripenem là 500 mg, cứ 8 giờ dùng 1 lần, truyền tĩnh mạch trong 1 giờ. Trong những trường hợp nhiễm khuẩn rất nặng hoặc gây ra bởi những chủng vi khuẩn ít nhạy cảm, cần truyền thuốc kéo dài trong 4 giờ. Thời gian của đợt điều trị có thể từ 5 - 14 ngày, tùy thuộc vào vị trí nhiễm khuẩn, vào mức độ nặng và đáp ứng của bệnh nhân trên lâm sàng. Sau ít nhất là 3 ngày điều trị bằng doripenem truyền tĩnh mạch, tùy thuộc vào đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân, có thể chuyển sang dùng kháng sinh thích hợp đường uống.

Liều dùng ở trẻ em:

Không sử dụng doripenem cho trẻ em dưới 18 tuổi do độ an toàn và hiệu quả của thuốc chưa được xác định.

Bệnh nhân suy thận:

Cần giảm liều doripenem khi dùng cho bệnh nhân có $\text{Cl}_{\text{cr}} < 50 \text{ ml/phút}$. Bệnh nhân có Cl_{cr} từ 30 - 50 ml/phút dùng 250 mg, cách mỗi 8 giờ, Cl_{cr} từ 11 - 29 ml/phút dùng 250 mg cách mỗi 12 giờ.

Doripenem bị thải loại trong khi thẩm tách máu, tuy nhiên chưa đủ dữ liệu để khuyến cáo điều chỉnh liều ở bệnh nhân thẩm tách máu, vì vậy nên tránh dùng thuốc cho các đối tượng này.

Bệnh nhân suy gan: Chưa có thông số về được động học của doripenem ở bệnh nhân suy gan. Vì doripenem không chuyển hóa qua gan nên suy giảm chức năng gan sẽ không ảnh hưởng đến được động học của thuốc.

Người cao tuổi: Không cần hiệu chỉnh liều doripenem ở bệnh nhân trên 65 tuổi có chức năng thận bình thường. Tuy nhiên cần lựa chọn liều dùng cẩn thận vì bệnh nhân cao tuổi thường bị giảm chức năng thận hoặc tăng nitơ huyết trước thận so với người trẻ tuổi.

Tương tác thuốc

Acid valproic: Doripenem làm giảm nồng độ acid valproic xuống dưới giới hạn điều trị mong muốn, có thể làm tăng nguy cơ bị co động kinh, cần thận trọng khi dùng phối hợp. Cơ chế tương tác chưa được biết, tuy nhiên carbapenem có thể ức chế thùy phân glucuronid của acid valproic.

Probenecid: Probenecid làm giảm bài tiết doripenem qua ống thận, làm tăng nồng độ thuốc trong máu và kéo dài thời gian thải trừ thuốc. Nên tránh sử dụng đồng thời.

Các thuốc kháng sinh khác: Nghiên cứu *in vitro* cho thấy ít có khả năng doripenem đối kháng hoặc bị đối kháng tác dụng bởi các kháng sinh khác (như amikacin, co-trimoxazol, daptomycin, levofloxacin, linezolid, vancomycin).

Các thuốc: Các thuốc khác: Nghiên cứu *in vitro* cho thấy không có khả năng xảy ra tương tác.

Các thuốc chuyển hóa bởi uridin diphosphat-glucuronosyl-transferase 1A1 (UGT 1A1): Nghiên cứu *in vitro* cho thấy doripenem không gây cảm ứng UGT 1A1.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản lọ thuốc bột ở nhiệt độ phòng 15 - 30 °C.

Hỗn dịch thuốc sau khi hoàn nguyên có thể ổn định trong khoảng 1 giờ trước khi pha loãng tiếp và không được để đông lạnh.

Dung dịch thuốc đã pha loãng để truyền tĩnh mạch: Nếu pha trong dung dịch natri chlorid 0,9% sẽ ổn định trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng (bao gồm cả thời gian truyền thuốc) hoặc trong 72 giờ khi bảo quản trong tủ lạnh (nhiệt độ 2 - 8 °C, bao gồm cả thời gian truyền thuốc); nếu pha trong glucose 5% sẽ ổn định trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng (bao gồm cả thời gian truyền thuốc) hoặc trong 24 giờ khi bảo quản trong tủ lạnh (nhiệt độ 2 - 8 °C, bao gồm cả thời gian truyền thuốc).

Tương kỵ

Ngoài dung dịch natri chlorid 0,9% hoặc glucose 5% nêu trên, không được trộn doripenem với bất kỳ thuốc nào khác.

Quá liều và xử trí

Khi quá liều doripenem cần ngừng dùng thuốc và điều trị triệu chứng cho tới khi thuốc thải trừ hết qua thận. Doripenem có thể được thải trừ nhờ thẩm tách máu nhưng hiện chưa có thông tin phù hợp về việc tiến hành thẩm tách máu khi quá liều doripenem.

Tên thương mại

Dionem; Doribax.

DOXAZOSIN

Tên chung quốc tế: Doxazosin.

Mã ATC: C02CA04.

Loại thuốc: Thuốc ức chế thụ thể alpha-adrenergic. Thuốc kháng alpha-adrenergic.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 1 mg, 2 mg, 4 mg, 8 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Doxazosin (thường dùng dưới dạng mesylate) là tác nhân ức chế thụ thể alpha₁-adrenergic ở sau sinap, là một dẫn chất của quinazolin. Về mặt tác dụng và cách dùng, tương tự như prazosin, nhưng hiệu lực kéo dài hơn. Thuốc được dùng để điều trị bệnh tăng huyết áp và phì đại lành tính tiền liệt, giảm triệu chứng tắc nghẽn đường tiểu.

Tác dụng hạ huyết áp của doxazosin là làm giảm sức cản ngoại vi do giãn cả động mạch và tĩnh mạch, và giảm lượng máu từ tĩnh mạch về tim. Doxazosin làm giảm cả huyết áp nằm và đứng. Doxazosin không làm thay đổi nhịp tim và dòng máu từ tim ra ở tư thế nằm. Nói chung là các đáp ứng của tim không bị ảnh hưởng. Tác dụng của doxazosin trên hệ tim mạch được điều hòa bởi hoạt tính của thuốc tại thụ thể alpha₁ trên cơ trơn mạch. Các thụ thể alpha₁-adrenergic trên các cơ trơn khác, không phải là mạch máu cũng chịu tác dụng (như cơ thắt đáy bàng quang, cơ thắt dạ dày - ruột, cơ thắt bao u tuyến tiền liệt, cơ thắt tử cung) và các mô không mang cơ (như hệ thần kinh, gan, thận).

Ngoài tác dụng chống tăng huyết áp, doxazosin còn làm tăng chút ít nồng độ lipoprotein tỷ trọng cao (HDL), tỷ lệ HDL/cholesterol toàn phần, làm giảm chút ít nồng độ lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL), nồng độ cholesterol toàn phần và triglycerid. Do đó thuốc đặc biệt có lợi cho người bệnh tăng huyết áp có kèm theo tăng lipid huyết. Thuốc còn có tác dụng làm giảm đường huyết nên dùng thích hợp cho người bệnh đái tháo đường và kháng insulin.

Doxazosin mesylate cũng dùng thích hợp cho người bệnh có cùng một lúc bệnh hen và phì đại thắt trai và cho người bệnh cao tuổi. Dùng doxazosin để điều trị cho kết quả giảm phì đại thắt trai, do giảm hoạt tính của renin. Doxazosin ức chế kết tập tiểu cầu và tăng tính chất hoạt hóa plasminogen trong các mô.

Trong điều trị phì đại lành tính tiền liệt, doxazosin đối kháng một cách có chọn lọc với co bóp tuyến tiền liệt, màng bọc tiền liệt, đáy bàng quang và niệu đạo; các co bóp này diễn ra qua trung gian các thụ thể alpha₁-adrenergic, do đó trương lực các cơ quan trên đều giảm. Kết quả là áp lực niệu đạo, lực cản bài niệu từ bàng quang đều giảm, giải thoát tắc nghẽn đường tiểu tiện và làm biến chuyển các triệu chứng phì đại lành tính tiền liệt.

Dược động học

Hấp thu: Doxazosin hấp thu tốt khi uống, nồng độ đỉnh đạt được sau 2 - 3 giờ. Sinh khả dụng khoảng 65%. Thuốc được chuyển hóa mạnh ở gan và bài xuất qua phân dưới dạng chất chuyển hóa, một lượng nhỏ ở dạng không biến đổi. Quá trình bài xuất từ huyết tương diễn ra theo 2 pha với thời gian bán thải cuối cùng khoảng 22 giờ. Dược động học của thuốc không thay đổi ở bệnh nhân suy thận. Doxazosin liên kết khoảng 98% với protein huyết tương và không bị loại trừ khi thẩm tách máu.

Chỉ định

Bệnh tăng huyết áp. Ở đa số người bệnh, có thể dùng một mình doxazosin để kiểm soát huyết áp. Nhưng khi đơn trị liệu chống tăng huyết áp mà vẫn chưa kiểm soát được thì có thể dùng doxazosin phối hợp với thuốc lợi tiểu thiazid, thuốc phong bế thụ thể beta-adrenergic, thuốc chẹn kênh calci, hoặc thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin.

Phì đại lành tính tuyến tiền liệt: Dùng doxazosin điều trị tắc nghẽn đường tiểu tiện và cả những triệu chứng do tắc nghẽn hoặc kích thích kèm theo phì đại lành tính tuyến tiền liệt. Doxazosin có thể dùng cho những người bệnh phì đại lành tính tuyến tiền liệt có tăng huyết áp hoặc huyết áp bình thường. Những người bệnh vừa tăng huyết áp vừa phì đại lành tính tuyến tiền liệt có thể điều trị có hiệu quả cả hai bệnh với doxazosin đơn trị liệu. Doxazosin cải thiện nhanh chóng cả về triệu chứng và tình trạng bài niệu trên 66 - 71% người bệnh dùng thuốc.

Chống chỉ định

Quá mẫn cảm với dẫn chất quinazolin (như prazosin, tetrazosin).

Quá mẫn với doxazosin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Có thể gây hạ huyết áp thê đứng hoặc ngất, đặc biệt sau khi dùng liều đầu tiên. Tình trạng tương tự cũng xảy ra khi ngừng điều trị vài ngày, hoặc tăng liều quá nhanh hoặc phối hợp với các thuốc hạ huyết áp khác đặc biệt là các chất dẫn mạch. Phải ngừng dùng thuốc khi có cơn đau thắt ngực hoặc tình trạng bệnh xấu đi.

Do doxazosin được thải trừ hầu như hoàn toàn qua chuyển hóa ở gan, nên phải dùng một cách thận trọng đối với người bệnh có tổn thương gan. Người bệnh có tổn thương chức năng thận vẫn dùng doxazosin với liều thường dùng, do không có những thay đổi về dược động học ở những người bệnh này. Người bệnh đái đường những công việc có thể nguy hiểm như vận hành máy móc, lái xe có động cơ khi dùng doxazosin cần được cảnh báo về khả năng xuất hiện buồn ngủ, chóng mặt. Thận trọng khi dùng doxazosin ở người bệnh đang dùng các thuốc khác có ảnh hưởng đến thanh thiếu doxazosin ở gan (như cimetidin).

Thời kỳ mang thai

Một số nghiên cứu cho thấy, doxazosin gây chết phôi. Cũng đã ghi nhận được một vài trường hợp thuốc gây kìm hãm phát triển trẻ em sau khi sinh.

Do thiếu những nghiên cứu có đối chứng đầy đủ trên người mang thai nên tính an toàn sử dụng doxazosin trong thời kỳ mang thai chưa được xác định. Thuốc chỉ được dùng khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Các thí nghiệm trên động vật cho thấy doxazosin tích tụ trong sữa, tính an toàn sử dụng doxazosin trong thời gian đang cho con bú chưa được xác định, do đó phải thận trọng khi dùng doxazosin ở người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tần số xuất hiện tác dụng không mong muốn ở người bệnh dùng doxazosin để điều trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt thường thấp

hơn so với những người bệnh dùng doxazosin điều trị tăng huyết áp; tuy nhiên liều lượng thuốc dùng cho phì đại lành tính tuyến tiền liệt thường thấp hơn liều dùng cho tăng huyết áp.

Rất thường gặp, ADR >10/100

Hệ thần kinh: Chóng mắt, hoa mắt (5 - 19%), đau đầu (5 - 14%).

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Tim mạch: Hạ huyết áp thê đứng (liên quan đến liều 0,3 - 2%), phù (3 - 4%), hạ huyết áp (2%), đánh trống ngực (1 - 2%), đau ngực (1 - 2%), loạn nhịp (1%), ngất (2%).

Thần kinh: Mệt mỏi (8 - 12%), ngủ gà (1 - 5%), suy nhược (2%), đau (2%), chóng mặt (2 - 4%), thiếu máu (1%), chán ăn (1%).

Da: Ban đỏ (1%), kích ứng (1%).

Nội tiết và chuyển hóa: Suy giảm tình dục.

Tiêu hóa: Đau bụng (2%), ia chảy (2%), khó tiêu (1 - 2%), nôn (1 - 2%), táo bón (1%).

Sinh dục, tiết niệu: Viêm đường tiết niệu (1%), liệt dương (1%), da niệu (2%), dài đầm (1%).

Thần kinh cơ và xương: Đau lưng (2 - 3%), yếu mệt (1 - 7%), đau khớp (1%), yếu cơ (1%), đau cơ (1%).

Mắt: Khó nhìn (1 - 2%), viêm kết mạc (1%).

Tai: Ù tai.

Hô hấp: Viêm đường hô hấp (5%); viêm mũi (3%), rối loạn thở (1%).

Ít gặp, ADR < 1/100

Viêm họng, đau ngực, dị ứng, buồn nôn, lú lẫn, sốt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phản ứng không mong muốn thường nhẹ và vừa. Chỉ phải ngừng dùng thuốc do ADR ở một số ít người bệnh tăng huyết áp. Nguyên nhân chính phải ngừng dùng thuốc ở người bệnh tăng huyết áp là do những hiệu ứng do tư thế, phù, mệt mỏi và rối loạn nhịp tim. Phản ứng không mong muốn nghiêm trọng nhất trong sử dụng doxazosin là tụt huyết áp kèm theo ngất và các hiệu ứng do tư thế (buồn ngủ, hoa mắt, chóng mặt). Hiệu ứng tư thế do doxazosin gây nên có liên quan đến liều lượng và đặc biệt liên quan với tư thế đứng sau khi dùng liều ban đầu, và thường xảy ra vào khoảng 2 - 6 giờ sau khi dùng thuốc; do đó dùng doxazosin phải bắt đầu bằng liều thấp và phải theo dõi huyết áp trong suốt thời gian trên sau khi dùng thuốc. Điều đáng quan tâm khi dùng doxazosin là dùng liều khởi đầu không được quá 1 mg/ngày, và phải tăng liều từ từ theo đáp ứng của người bệnh. Có thể giảm thiểu nguy cơ xảy ra ngất ở liều đầu tiên bằng cách khởi đầu liều thấp, giảm hạn chế muối, và không dùng thuốc lợi tiểu trước khi dùng doxazosin. Nếu xuất hiện ngất, cần đề phòng, tránh những tình thế mà khi ngất xảy ra, có thể dẫn đến chấn thương. Người bệnh đang dùng doxazosin khi dùng thêm các thuốc chống tăng huyết áp khác phải thận trọng.

Liều lượng và cách dùng

Doxazosin mesylat được dùng bằng đường uống.

Bệnh tăng huyết áp: Liều khởi đầu cho người bệnh trưởng thành là 1,2 mg doxazosin mesilat tương ứng với 1 mg doxazosin, uống 1 lần/ngày. Hiệu quả đạt được thường xuất hiện khoảng 2 - 6 giờ sau khi dùng thuốc và duy trì được 24 giờ. Để tránh hiện tượng trụy mạch ở một số bệnh nhân, liều đầu mới dùng nên uống lúc đi ngủ. Dùng doxazosin với liều hàng ngày 1 mg mà huyết áp chưa được kiểm soát thỏa đáng thì có thể tăng lên 2 mg, 1 lần/ngày; và cứ hai tuần lại cho liều tiếp theo gấp đôi liều trước đó cho đến khi huyết áp được kiểm soát hoàn toàn. Liều tối đa hàng ngày không được quá 16 mg.

Phì đại lành tính tuyến tiền liệt: Liều khởi đầu hàng ngày là 1 mg vào lúc đi ngủ. Sau đó để đạt được kết quả mong muốn về cải thiện triệu chứng và niệu động học thì liều tiếp theo có thể tăng theo các bước 2, 4 và 8 mg/ngày, nếu cần. Liều tối đa hàng ngày cho điều trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt không quá 8 mg, và các lần tăng gấp đôi liều phải cách nhau không dưới 1 - 2 tuần.

Tương tác thuốc

Không có những tương tác có hại với các thuốc lợi tiểu thiazid, furosemid, các thuốc phong bế beta, các thuốc kháng sinh, thuốc uống hạ đường huyết, thuốc chống đông máu.

Giống như các thuốc phong bế alpha₁ khác, doxazosin có khả năng làm giảm tác dụng hạ huyết áp của clonidin.

Indomethacin và có lẽ cả những thuốc chống viêm không steroid khác, có thể đối kháng với tác dụng hạ huyết áp của doxazosin do ức chế tổng hợp prostaglandin và/hoặc giữ nước và natri.

Dùng phối hợp với cimetidin có thể làm tăng nhẹ nồng độ doxazosin trong huyết tương, nên cần phải điều chỉnh liều.

Estrogen tương tác đối kháng với doxazosin, vì tác dụng giữ nước của estrogen thường hay gây tăng huyết áp.

Tác dụng hạ huyết áp của doxazosin giảm đi khi dùng phối hợp với các thuốc kích thích thần kinh giao cảm, do đó người bệnh cần được theo dõi cẩn thận để khẳng định đang đạt được tác dụng mong muốn.

Độ ổn định và bảo quản

Doxazosin cần được bảo quản ở nhiệt độ dưới 30 °C, trong lọ nút kín.

Quá liều và xử trí

Doxazosin dùng quá liều sẽ gây hạ huyết áp nghiêm trọng; cần đặt ngay người bệnh ở tư thế nằm, đầu thấp, và tiến hành thêm các biện pháp chữa trị sốc nếu có xuất hiện. Để điều trị sốc, có thể dùng các chất làm tăng thể tích huyết tương, sau đó dùng thuốc tăng huyết áp nếu cần.

Tiến hành các biện pháp hỗ trợ và điều trị triệu chứng, theo dõi tình trạng dịch và chất điện giải. Do doxazosin liên kết chặt với protein nên không có chỉ định thẩm phân máu.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Binexcadil; Capdufort; Carduran; Carudxan; Doxizavon; Genzosin; Misadin Tab.; Pazaro; Utoxol 2.

DOXEPIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Doxepin hydrochloride.

Mã ATC: N06AA12.

Loại thuốc: Thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc nang: 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg.

Viên nén: 3 mg, 6 mg.

Dung dịch uống đậm đặc: 10 mg/ml.

Kem bôi tại chỗ 5% (4,43% doxepin).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Doxepin hydrochlorid là một thuốc chống trầm cảm ba vòng. Tất cả các thuốc chống trầm cảm ba vòng đều có tác dụng được lý giống nhau. Tuy cơ chế tác dụng còn chưa biết chính xác, các thuốc này được coi là làm tăng nồng độ noradrenalin và/hoặc serotonin tại

sinap hệ thần kinh trung ương. Các chất dẫn truyền thần kinh đó tăng lên thông qua ức chế màng tế bào thần kinh tiền sinap thu giữ các chất đó. Doxepin là một chất ức chế thu nhập lại noradrenalin trung bình và ức chế thu nhập lại serotonin yếu. Tác dụng điều trị bắt đầu muộn (từ 7 đến 28 ngày), có nhiều tác dụng phụ kháng cholinergic bằng imipramin, hơi kém amitriptylin nhưng nhiều hơn nortriptylin và gây ngủ giống như amitriptylin. Doxepin có thể gây hạ huyết áp thể đứng do chẹn alpha nhưng ít hơn so với imipramin hoặc amitriptylin. Thuốc còn có tác dụng kháng histamin và kháng serotoninergic.

Tác dụng duy trì giấc ngủ của doxepin chưa rõ, nhưng được cho là do tác dụng đối kháng thụ thể H₁.

Doxepin còn dùng làm thuốc bôi chống ngứa. Tuy cơ chế tác dụng chống ngứa chưa được rõ, nhưng doxepin có hoạt tính đối kháng mạnh thụ thể histamin H₁ và H₂.

Dược động học

Doxepin được hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa. Khoảng 55 - 87% liều hấp thu qua đường uống bị khử methyl mạnh do chuyển hóa bước đầu trong gan thành chất chuyển hóa chủ yếu có hoạt tính là desmethyldoxepin. Nồng độ đỉnh đạt được sau 2 đến 4 giờ (trung bình 2,9 giờ) sau khi uống. Ở người tình nguyện khỏe mạnh, sau khi uống một liều 75 mg, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được từ 8,8 - 45,8 nanogam/ml. Nồng độ đỉnh của chất chuyển hóa chính desmethyldoxepin từ 4,8 - 14,5 nanogam/ml đạt được sau 2 đến 10 giờ kể từ khi dùng thuốc. Đối với dạng bào chế viên nén, các nghiên cứu được động học cho thấy AUC tăng lên 41% và nồng độ đỉnh C_{max} tăng lên 15%, đồng thời T_{max} chậm lại khoảng 3 giờ khi viên nén 6 mg được dùng cùng bữa ăn giàu chất béo so với uống lúc đói. Do vậy, để có tác dụng nhanh và hạn chế tác dụng ở ngày hôm sau, không nên uống viên nén 3 mg và 6 mg trong vòng 3 giờ trước hoặc sau bữa ăn với mục đích duy trì giấc ngủ. Nồng độ thuốc huyết tương sau khi dùng dạng bào chế kem bôi da ở 19 bệnh nhân bị chàm dao động từ mức không phát hiện được đến 47 nanogam/ml, những nồng độ này có thể gây ra các tác dụng phụ trên thần kinh trung ương và toàn thân. Đường chuyển hóa của cả doxepin và desmethyldoxepin bao gồm hydroxyl hóa và N oxy hóa.

Doxepin bài tiết vào nước tiểu, chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa ở dạng tự do hoặc ở dạng liên hợp.

Doxepin và desmethyldoxepin phân bố rộng rãi khắp cơ thể và gắn nhiều với protein huyết tương và mô. Nửa đời huyết tương của doxepin khoảng từ 8 đến 24 giờ (trung bình 17 giờ), có thể tăng nhiều khi dùng quá liều; nửa đời của desmethyldoxepin từ 33 - 80 giờ (trung bình 51 giờ). Doxepin đi qua hàng rào máu - não và hàng rào nhau thai. Thuốc bài tiết vào sữa mẹ.

Chỉ định

Dạng nang 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg và dung dịch đậm đặc được chỉ định trong các trường hợp:

Bệnh nhân trầm cảm, đặc biệt khi cần đến tác dụng gây ngủ (ở người bệnh kích động và lo âu).

Các bệnh nhân bị bệnh tâm thần do nguyên nhân tâm lý (psychoneurotic) có trầm cảm hoặc lo âu.

Trầm cảm, lo âu ở người nghiện rượu (không dùng cùng với rượu). Trầm cảm, lo âu liên quan đến các bệnh cơ thể (cần cân nhắc khả năng tương tác với thuốc khác bệnh nhân dùng kèm).

Rối loạn trầm cảm có loạn thần kèm theo lo âu bao gồm cả trầm cảm tuổi già và các rối loạn hưng - trầm cảm.

Dạng viên nén 3 mg, 6 mg: Thuốc được chỉ định trong trường hợp điều trị chứng mất ngủ (đặc trưng là khó duy trì giấc ngủ).

Dạng thuốc kem bôi: Thuốc được dùng để điều trị ngắn hạn (đến 8 ngày) nhằm kiểm soát cơn ngứa mức độ trung bình ở người lớn bị viêm da cơ địa hoặc lichen đơn dạng mạn tính.

Ngoài ra, tuy chưa được chấp thuận chính thức tại Hoa Kỳ và châu Âu, thuốc cũng được sử dụng trong điều trị ngứa trong mày đay vô căn, do lạnh, một số dạng bệnh lý da do viêm hoặc do dị ứng.

Chống chỉ định

Cả 4 dạng bào chế: Viên nang, dung dịch đậm đặc, viên nén hàm lượng 3 mg và 6 mg, kem bôi tại chỗ:

Bệnh nhân mẫn cảm với thuốc trầm cảm ba vòng, doxepin và bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Bệnh nhân bị glôcôm góc đóng, bệnh nhân có nguy cơ bí tiểu tiện.

Dạng viên nén và viên nang có thêm các chống chỉ định:

Bệnh nhân bị hung cảm, bệnh lý gan nặng, phụ nữ cho con bú,

Bệnh nhân mới bị nhồi máu cơ tim.

Bệnh nhân sử dụng IMAO trong vòng 14 ngày.

Thận trọng

Đối với cả đường uống và đường bôi tại chỗ:

Hiện tượng ngủ gà thường gặp kể cả khi dùng dạng kem bôi tại chỗ (xảy ra ở khoảng 20% bệnh nhân), đặc biệt là những bệnh nhân bôi trên diện rộng ($>10\%$ diện tích cơ thể). Cần lưu ý bệnh nhân về nguy cơ này và thận trọng khi lái xe, vận hành máy móc khi điều trị với doxepin.

Kem thuốc không khuyến cáo dùng cho trẻ em.

Đối với dạng viên nang, dung dịch đậm đặc và dạng viên nén:

Người bệnh trầm cảm hoặc có các rối loạn tâm thần sử dụng các thuốc chống trầm cảm nói chung cũng như doxepin nói riêng có thể có nguy cơ tự sát hoặc có ý định tự sát, kể cả khi có cải thiện lâm sàng. Các bệnh nhân có nguy cơ cao là các bệnh nhân có tiền sử thực hiện hành vi tự sát hoặc những bệnh nhân thể hiện rõ rệt ý định tự sát từ trước khi bắt đầu điều trị và bệnh nhân dưới 25 tuổi. Người bệnh dùng các thuốc chống trầm cảm nói chung và doxepin nói riêng, với bất kỳ chỉ định nào, được khuyến cáo là cần giám sát chặt chẽ về các biểu hiện lâm sàng cho thấy tình trạng xấu đi, nguy cơ tự sát, thay đổi hành vi bất thường, đặc biệt là trong giai đoạn đầu điều trị và khi thay đổi liều, kể cả tăng và giảm liều. Mặc dù chưa được khẳng định chắc chắn, nhưng các biểu hiện như tình trạng kích động, lo âu, cơn hoảng sợ, mất ngủ, kích thích, chóng đồi, gây gỗ, cơn xung động, đứng ngồi không yên, hung cảm nhẹ hoặc hung cảm dường như là các triệu chứng tiên lượng cho tự sát. Do vậy, cần cân nhắc thay đổi chế độ liều hoặc ngừng điều trị nếu triệu chứng trầm cảm tiến triển xấu hơn, bệnh nhân tự sát hoặc có các biểu hiện tiên lượng cho các tình trạng này, đặc biệt là khi các biểu hiện là nặng, khởi phát đột ngột hoặc mới xuất hiện.

Đối với dạng viên nén hàm lượng 3 mg, 6 mg:

Do rối loạn giấc ngủ là triệu chứng thường gặp ở nhiều bệnh lý nên chỉ điều trị triệu chứng mất ngủ sau khi đã đánh giá cẩn thận các bệnh lý mắc kèm ở bệnh nhân. Thất bại điều trị mất ngủ sau khoảng 7 đến 10 ngày cho thấy bệnh nhân có thể có bệnh lý nguyên phát cần đánh giá lại.

Những thay đổi về ý nghĩ và hành vi bất thường: Những hành vi bất thường như lái xe khi đang ngủ (lái xe khi đang không tỉnh táo sau khi uống thuốc ngủ và quên sự cố này) đã được báo cáo trên bệnh nhân lần đầu hoặc đã điều trị trước đó với thuốc doxepin. Nguy cơ tăng lên khi dùng cùng với rượu và các chất ức chế thần kinh trung ương, cũng như khi sử dụng thuốc vượt quá liều khuyến cáo. Các hành vi bất thường khác như chuẩn bị đồ ăn hoặc ăn uống, gọi điện thoại,... khi không tỉnh táo hoàn toàn và bệnh nhân không nhớ các hành vi này, cũng được báo cáo ở bệnh nhân dùng thuốc ngủ. Cần ngừng thuốc trên các bệnh nhân này.

Đối với dạng viên nang và dung dịch đậm đặc hàm lượng cao:

Thuốc cũng khởi phát con hung cảm/con hung cảm nhẹ ở các bệnh nhân có rối loạn lưỡng cực. Thuốc được khuyến cáo không nên

dùng cho trẻ em dưới 12 tuổi do chưa có nghiên cứu đầy đủ về an toàn và hiệu quả trên đối tượng này.

Chế độ liều một lần/ngày cần được điều chỉnh phù hợp với từng cá thể trên đối tượng bệnh nhân là người cao tuổi. Người bệnh cao tuổi dễ bị độc tính, đặc biệt là kích thích, lú lẫn và hạ huyết áp tư thế. Nên dùng liều thấp hơn và tăng liều chậm hơn để tránh nhiễm độc. Mặc dù có nguy cơ thấp hơn các thuốc chống trầm cảm ba vòng khác, thuốc vẫn cần thận trọng trên những bệnh nhân bị các bệnh tim mạch nặng như блöc tim, loạn nhịp tim. Phải dùng thuốc đặc biệt thận trọng ở người bị động kinh vì thuốc hạ thấp ngưỡng co giật. Người bệnh mắc phì đại lành tính tuyến tiền liệt có thể tăng nguy cơ bí tiểu.

Sử dụng thuốc thận trọng trên bệnh nhân suy gan, suy thận.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu đầy đủ và chặt chẽ ở người mang thai. Đối với trẻ nhỏ có mẹ dùng thuốc trầm cảm ba vòng ngay trước khi sinh đã thấy có các vấn đề về tim (nhịp nhanh), bí tiểu hoặc tắc ruột, kích thích, suy hô hấp, co thắt cơ, co giật. Vì vậy thuốc này chỉ sử dụng cho người mang thai khi thật cần thiết theo chỉ định của bác sĩ chuyên khoa.

Thời kỳ cho con bú

Doxepin được thông báo gây ngủ và ức chế hô hấp ở trẻ bú mẹ dùng thuốc. Chống chỉ định dùng thuốc dạng viên nang và dung dịch đậm đặc hàm lượng cao cho bà mẹ đang cho con bú. Đối với dạng viên nén hàm lượng 3 mg và 6 mg để điều trị mất ngủ và kem bôi da: sử dụng thận trọng và cân nhắc ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc, tùy thuộc vào tầm quan trọng của thuốc đối với mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi sử dụng theo đường uống:

Tác dụng không mong muốn của tất cả các thuốc chống trầm cảm ba vòng bao gồm tác dụng phụ kháng cholinergic, gây ngủ, độc cho tim, tăng cân.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tác dụng kháng cholinergic: Khô miệng, nhìn mờ, táo bón, đặc biệt ở người cao tuổi, khó tiêu tiện, tăng nhãn áp.

Rối loạn hành vi (đặc biệt ở trẻ em).

Buồn ngủ, chóng mặt.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tâm thần: Hung cảm nhẹ hoặc hung cảm, lú lẫn (đặc biệt ở người cao tuổi).

Nội tiết: Tăng hoặc giảm hứng thú tình dục, sung túc hoàn, tăng hoặc giảm đường huyết.

Thần kinh: Hội chứng Parkinson.

Tim mạch: Loạn nhịp, hạ huyết áp, tim nhanh, ngất (đặc biệt với liều cao).

Các phản ứng dị ứng: Ban da, phù mặt, nhạy cảm ánh sáng, ngứa và mày đay

Các tác dụng khác: Ngủ gà, tăng cân, ớn lạnh, mệt mỏi, yếu ớt, đỏ mặt, rung tóc, đau đầu, con hen cấp nặng lên, sốt cao

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Huyết học: Tăng bạch cầu ura eosin và các biểu hiện ức chế tùy xương như mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và ban xuất huyết; thiếu máu tan máu.

Tim mạch: Biến đổi điện tâm đồ.

Nội tiết: Chảy sữa, hội chứng tiết không phù hợp hormon chống bài niệu (kích thích, giật cơ, yếu ớt, giảm natri huyết), vú to ở cả nam lẫn nữ.

Các tác dụng khác: Rụng tóc, ù tai, tăng cân, vàng da ú mập, vã mồ hôi, run.

Khi dùng đường bôi tại chỗ:*Thường gặp, ADR > 1/100*

Da: Cảm giác kim chích/bóng rát (23%), phù (1%).

Thần kinh trung ương: Ngủ gà (22%), chóng mặt (2%), thay đổi cảm xúc (2%).

Tiêu hóa: Khô miệng (10%), thay đổi vị giác (2%).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Suy nhược, đau ngực, mệt mỏi,

Thần kinh trung ương: Ngủ lịm, loạn cảm, bất tỉnh.

Tâm thần: Ác mộng, lo âu, trầm cảm.

Da: Kích ứng da.

Miễn dịch: Viêm da dị ứng,

Mắt: Đỏ mắt, nhìn mờ.

Máu: Thiếu máu,

Tiêu hóa: Đau bụng, bệnh trào ngược dạ dày - thực quản, nôn, tê lưỡi.

Nhiễm khuẩn: Viêm phế quản, nhiễm nấm, viêm thanh quản, viêm xoang, nhiễm khuẩn răng, nhiễm khuẩn tiết niệu, nhiễm virus.

Chấn thương, ngộ độc: Tồn thương lồng, ngã, trật khớp.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Dáng đi bất thường, phù ngoại vi.

Thần kinh trung ương: Tai biến mạch não.

Máu: Tăng tiểu cầu.

Tim mạch: Blốc nhĩ thất, trống ngực, nhịp tim nhanh, ngoại tâm thu thất.

Tâm thần: Lú lẫn, tăng khí sắc, mất ngủ, giảm hứng thú tình dục.

Tai và mê đạo: Đau tai, giảm thính lực, cảm giác say tàu xe, ù tai, thủng màng nhĩ.

Mắt: Co thắt mí, nhìn một thành hai, đau mắt, giảm tiết nước mắt.

Tiêu hóa: Khó tiêu, táo bón, co lợi, đại tiện phân có máu, rộp môi.

Gan - mật: Tăng bilirubin máu.

Miễn dịch: Quá mẫn.

Nhiễm khuẩn: Viêm mô tế bào do tụ cầu, nhiễm khuẩn mắt, viêm nang, viêm da dày ruột do virus, *Herpes zoster*; viêm bao gân nhiễm khuẩn, cúm, nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới, nấm móng, viêm họng, viêm phổi.**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Buồn ngủ, khô miệng, nhìn mờ, táo bón và bí tiểu tiện (tất cả được gán cho tác dụng kháng muscarin) xảy ra sau liều ban đầu có khuynh hướng giảm đi cùng với điều trị. Nếu các triệu chứng này kéo dài, phải giảm liều.

Điều trị tăng dần dần, đặc biệt quan trọng đối với người cao tuổi vì dễ bị cơn chóng mặt hoặc ngất, do tác dụng hạ huyết áp của thuốc.

Uống thuốc cùng với thức ăn để giảm kích ứng dạ dày ruột. Liều hàng ngày nên được uống một lần vào lúc đi ngủ vì các tác dụng không mong muốn như buồn ngủ quá mức hoặc chóng mặt có thể gây phiền hà hoặc nguy hiểm trong giờ làm việc. Tuy vậy ở người cao tuổi hoặc có bệnh tim mạch hoặc ở thiếu niên, trẻ em, nên chia liều nhỏ.

Trong đa số trường hợp hội chứng Parkinson, tác dụng nhẹ có thể hết khi giảm liều. Khi phản ứng nặng có thể phải dùng thuốc chống Parkinson.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Doxepin hydrochlorid uống một lần hoặc chia thành liều nhỏ. Thuốc dạng kem bôi tại chỗ trên da không được bôi vào mắt, miệng hoặc vào âm đạo.

Liều dùng:

Chóng trầm cảm: Liều thường dùng ở người lớn: Uống, liều đầu tiên 25 mg/một lần, ngày uống ba lần, điều chỉnh liều lượng dần dần khi cần và khi dung nạp được. Liều đến 100 mg có thể chia

làm nhiều lần trong ngày hoặc 1 lần/ngày lúc đi ngủ, nhưng liều trên 100 mg/ngày thì phải chia làm nhiều lần uống. Có thể áp dụng chế độ liều nhiều lần/ngày, nhưng liều thuốc trước khi đi ngủ lớn hơn các liều khác để giảm tác dụng phụ ngủ gà cũng như giải quyết triệu chứng mất ngủ (nếu có) ở bệnh nhân.

Liều thông thường cho người cao tuổi:

Uống, liều đầu tiên 10 đến 50 mg một ngày, liều được điều chỉnh dần dần khi cần và dung nạp được; khoảng 30 đến 50 mg mỗi ngày có thể là đủ.

Trẻ em dưới 12 tuổi: Chưa xác định được liều lượng.

Viên doxepin hàm lượng 150mg chỉ phù hợp với điều trị duy trì và không được khuyến cáo cho điều trị khởi đầu.

Khi các triệu chứng đã được kiểm soát, cần giảm liều dần dần để đạt được mức liều thấp nhất có hiệu quả. Tránh ngừng thuốc đột ngột ở những bệnh nhân dùng liều cao, kéo dài.

Chóng ngừa ở bệnh nhân viêm da cơ địa và lichen đơn mạn tính:

Để giảm ngừa trong một thời gian ngắn (< 8 ngày): Bôi một lớp kem mỏng doxepin hydrochlorid 5% tại chỗ vào vùng da bị bệnh, ngày 4 lần cách nhau ít nhất từ 3 đến 4 giờ. Tránh sử dụng thuốc dài ngày (trên 8 ngày) do làm tăng hấp thu toàn thân.

Điều trị mất ngủ:

Thuốc được dùng 30 phút trước khi đi ngủ. Để hạn chế tác dụng không mong muốn trong ngày hôm sau, không nên dùng thuốc trong vòng 3 giờ trước hay sau ăn.

Người lớn: Liều 6 mg dùng một lần/ngày. Liều 3 mg có thể phù hợp với một số bệnh nhân.

Liều dùng cho người cao tuổi: Liều ban đầu là 3 mg, một lần/ngày cho người bệnh > 65 tuổi. Liều hàng ngày có thể tăng lên đến 6 mg, nếu cần.

Với chỉ định này, liều dùng không vượt quá 6 mg/ngày.

Tương tác thuốc

Doxepin chuyển hóa chủ yếu qua CYP 2D6 tại gan. Do vậy khi dùng cùng các thuốc ức chế hoặc là cơ chất của CYP 2D6 (ví dụ quinidin, chất ức chế tái thu nhận chọn lọc serotonin [SSRIs]), nồng độ doxepin trong huyết tương có thể tăng lên. Mức độ của tương tác này còn phụ thuộc vào tính biến thiên của tác dụng trên CYP 2D6.

Phối hợp chống chỉ định:

Thuốc ức chế MAO, bao gồm furazolidon, procarbazin và selegilin: Nguy cơ trụy mạch hoặc các đợt sốt cao, co giật nặng, cơn tăng huyết áp và tử vong. Thuốc chống trầm cảm ba vòng không được bắt đầu dùng trong vòng 2 tuần sau khi ngừng thuốc IMAO. Ngược lại, không dùng thuốc IMAO trong vòng ít nhất hai tuần sau khi ngừng thuốc trầm cảm ba vòng.

Sulotriptan: Nguy cơ loạn nhịp thất, đặc biệt xoắn đinh.

Phối hợp không nên dùng:

Rượu, thuốc gây ức chế thần kinh trung ương: Nguy cơ tăng mạnh ức chế hệ thần kinh trung ương, ức chế hô hấp và tác dụng hạ huyết áp. Cần phải thận trọng, liều lượng của một hoặc cả hai thuốc phải giảm. Thuốc giống giao cảm: Nguy cơ tăng tác dụng tim mạch, có thể gây loạn nhịp, tim nhanh, hoặc tăng huyết áp mạnh hoặc sốt cao. Phentolamin có thể kiểm soát được phản ứng phụ này.

Clonidin, guanethidine: Thuốc chống trầm cảm ba vòng làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của các thuốc này.

Phối hợp đòi hỏi phải thận trọng:

Thuốc chống co giật: Thuốc chống trầm cảm ba vòng hạ thấp ngưỡng co giật khi uống liều cao và giảm tác dụng của thuốc chống co giật.

Thuốc kháng histamin: Có thể làm tăng tác dụng kháng cholinergic, đặc biệt tăng lú lẫn, ảo giác và cơn ác mộng.

Cimetidin: Có thể ức chế chuyển hóa của thuốc chống trầm cảm ba vòng và làm tăng nồng độ huyết tương, dẫn đến nhiễm độc; có thể cần giảm liều thuốc chống trầm cảm ba vòng vào khoảng 20 đến 30% khi dùng cimetidin đồng thời.

Thuốc tránh thai uống hoặc estrogen: Dùng đồng thời thuốc chống trầm cảm ba vòng ở người dùng thuốc tránh thai uống hoặc estrogen lâu dài có thể làm tăng sinh khả dụng của thuốc chống trầm cảm ba vòng do ức chế chuyển hóa enzym gan, gây nhiễm độc; có thể cần điều chỉnh liều lượng thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Fluoxetin: Nồng độ huyết tương của thuốc chống trầm cảm ba vòng tăng, có thể do ức chế chuyển hóa thuốc chống trầm cảm ba vòng; phải giảm liều tới 50% khi dùng đồng thời với fluoxetin.

Độ ổn định và bảo quản

Nang và dung dịch uống đậm đặc doxepin được bảo quản tránh ánh nắng trực tiếp và đựng trong lọ kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Tương kỵ

Dung dịch doxepin uống đậm đặc tương kỵ lý hóa với nhiều loại nước uống có khí carbonic.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Tăng tác dụng kháng cholinergic: Lú lẫn, hôn mê, rối loạn tim mạch nặng như loạn nhịp, tim nhanh, ức chế hô hấp.

Xử trí: Chủ yếu điều trị triệu chứng và hỗ trợ, gồm có:

Rửa dạ dày. Cho than hoạt nhiều lần, kèm theo thuốc tẩy kích thích nhu động ruột.

Duy trì chức năng hô hấp, tim mạch. Duy trì nhiệt độ cơ thể. Giám sát chức năng tim (điện tâm đồ) trong ít nhất 5 ngày. Khi suy tim sung huyết, thận trọng dùng digitalis. Kiểm soát loạn nhịp tim bằng lidocain hoặc bằng kiềm hóa máu tới pH 7,4 - 7,5 với dung dịch natri bicarbonat tiêm tĩnh mạch.

Biện pháp thông thường để xử lý sốc tuần hoàn và nhiễm toan chuyển hóa.

Cho thuốc chống co giật (diazepam, paraldehyd, phenytoin hoặc cho hít thuốc gây mê) để kiểm soát co giật.

Các biện pháp như thải phân máu, màng bụng, thay thế máu và tăng bài niệu thường không có tác dụng vì thuốc gắn nhanh và mạnh vào protein mô.

DOXORUBICIN

Tên chung quốc tế: Doxorubicin.

Mã ATC: L01DB01.

Loại thuốc: Nhóm anthracycline. Thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ thuốc tiêm 10 mg, 20 mg, 50 mg doxorubicin hydrochlorid dạng bột đông khô. Tá dược: lactose và methylparaben để làm cho hoạt chất dễ tan.

Lọ thuốc tiêm 10 mg/5 ml, 20 mg/10 ml, 50 mg/25 ml, 75 mg/37,5 ml (trong dung dịch natri clorid 0,9% và acid hydrochloric để điều chỉnh dung dịch có pH 3).

Lọ 20 mg/10 ml; 50 mg/25 ml dung tiêm doxorubicin hydrochlorid gắn liposom.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Doxorubicin là một kháng sinh thuộc nhóm anthracycline gây độc tế bào được phân lập từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces peucetius* var *caesius*. Hiện nay được tổng hợp từ daunorubicin. Doxorubicin kích ứng mạnh các mô và có thể gây hoại tử mô, ví dụ

trong trường hợp tiêm ra ngoài mạch máu.

Hoạt tính sinh học của doxorubicin là do doxorubicin gắn vào DNA làm ức chế các enzym cần thiết để sao chép và phiên mã DNA. Doxorubicin gây gián đoạn mạnh chu kỳ phát triển tế bào ở giai đoạn phân bào S và giai đoạn gián phân, nhưng thuốc cũng tác dụng trên các giai đoạn khác của chu kỳ phát triển tế bào.

Doxorubicin có thể dùng đơn độc hoặc phối hợp với thuốc chống ung thư khác. Sự kháng thuốc chéo xảy ra khi khỏi u kháng cả doxorubicin và daunorubicin.

Dược động học

Chuyển hóa và phân bố doxorubicin vẫn đang được làm sáng tỏ. Doxorubicin chuyển hóa chủ yếu ở gan tạo thành doxorubicinon và các aglycon. Cần lưu ý là một vài chất chuyển hóa này cũng là các chất gây độc tế bào nhưng không độc hơn doxorubicin. Nồng độ cao các chất chuyển hóa xuất hiện nhanh trong huyết tương và qua giai đoạn phân bố với thời gian nửa đời ngắn. Chuyển hóa chậm ở người bị giảm chức năng gan.

Sau khi được tiêm vào tĩnh mạch, doxorubicin nhanh chóng rời khỏi máu, đi vào các mô nhất là phổi, gan, tim, lách, thận. Thể tích phân bố của doxorubicin hydrochlorid khi tiêm tĩnh mạch là khoảng 700 - 1100 lít/m². Trong huyết tương khoảng 70% doxorubicin liên kết với protein. Doxorubicin qua hàng rào máu - não rất ít, nhưng thuốc qua được hàng rào nhau thai.

Thuốc được chuyển hóa nhanh ở gan, tạo thành các chất chuyển hóa, trong đó có chất có hoạt tính (adriamycinol). Trong vòng 5 ngày dùng thuốc, khoảng 5% liều đào thải qua thận; trong vòng 7 ngày, khoảng 40 - 50% thải trừ qua mật. Nếu chức năng gan giảm, thải trừ chậm hơn, cần giảm liều dùng. Đò thị giảm đến hết nồng độ doxorubicin trong máu có 3 pha: nửa đời trung bình là 12 giờ, 3,3 giờ và khoảng 30 giờ.

Doxorubicin không dùng đường uống vì sinh khả dụng rất thấp (dưới 5%).

Chỉ định

Chỉ định chính

Ung thư vú, u xương ác tính (sarcom xương) và u xương Ewing, sarcom mô mềm, ung thư khí phế quản, u lympho ác tính cả 2 dạng (u Hodgkin và không Hodgkin), ung thư biểu mô tuyến giáp (carcinom tuyến giáp), ung thư Kaposi.

Ung thư đường tiết niệu và sinh dục: Ung thư tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư bàng quang, ung thư tinh hoàn. Khối u đặc của trẻ em: Sarcom cơ vân (rhabdomyosarcom), u nguyên bào thần kinh, u Wilm, bệnh bạch cầu cấp.

Trong điều trị ung thư, doxorubicin được dùng phối hợp với các thuốc chống ung thư khác trong hóa trị liệu và với các trị liệu khác (ngoại khoa, xạ trị).

Chỉ định tương đối

Ung thư tuyến tiền liệt, ung thư cổ tử cung, ung thư âm đạo, ung thư đầu cổ, ung thư dạ dày.

Có tác dụng tốt trên một số ung thư hiếm gặp như: Đa u tủy xương, u bao hoạt dịch ác tính, u quái ác tính và u nguyên bào vũng mạc.

Chống chỉ định

Người bệnh bị bệnh tim.

Có biểu hiện suy giảm chức năng tủy xương rõ (số lượng bạch cầu đa nhân dưới 1 500/mm³).

Loét miệng hoặc có cảm giác nóng rát ở miệng.

Người bệnh đã điều trị bằng doxorubicin hoặc daunorubicin với đủ liều tích lũy.

Quá mẫn với doxorubicin.

Thận trọng

Suy giảm chức năng tủy xương (chức năng tạo máu). Người bệnh đã điều trị bằng anthracyclin hoặc tia X liệu pháp ở vùng trung thất. Độc tính đối với tim vì anthracyclin có tính chất tích lũy do tăng liều và thời gian điều trị.

Người bị suy gan.

Người già và trẻ em.

Thời kỳ mang thai

Doxorubicin có thể gây khuyết tật thai nhi và thường nặng, vì vậy việc chỉ định doxorubicin phải hết sức hạn chế sau khi đã cân nhắc giữa lợi ích của mẹ và tác hại đối với trẻ.

Thời kỳ cho con bú

Doxorubicin bài tiết vào sữa và có thể gây giảm khả năng miễn dịch, ung thư, giảm bạch cầu và ảnh hưởng lên sự tăng trưởng của trẻ. Người đang cho con bú cần điều trị bằng doxorubicin phải cai sữa cho con.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Điều trị bằng doxorubicin thường có nhiều tác dụng không mong muốn, một số phản ứng nghiêm trọng cần được theo dõi chặt chẽ và được thầy thuốc giúp đỡ. Tác dụng không mong muốn thường phụ thuộc vào đường dùng và liều dùng, tốc độ dùng, tần số dùng. Suy giảm chức năng tủy xương là phản ứng có hại rất nhạy với giới hạn liều dùng, nhưng có thể hồi phục. Buồn nôn, nôn và rụng tóc thường thấy ở tất cả các người bệnh. Một vấn đề cần chú ý là sự tích lũy thuốc gây độc cho tim, tổng liều tối đa không nên vượt giới hạn $550 \text{ mg/m}^2 \text{ da}$ (được tính trong cả cuộc đời người bệnh). Để làm giảm một số tác dụng phụ như hội chứng tay - chân, độc tính lên máu, viêm miếng, có thể giảm liều, giãn cách các liều dùng.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Chán ăn, sốt, chóng mặt.

Hệ tạo máu: Suy giảm chức năng tủy xương, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Tuần hoàn: Bệnh cơ tim (2%), thay đổi điện tâm đồ (ECG) trong thời gian ngắn.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, viêm miếng, ỉa chảy, chán ăn.

Da: Rụng tóc, ban đỏ dọc theo tĩnh mạch tiêm thuốc, sẫm màu móng tay, bong móng.

Các loại khác: Phản ứng tại chỗ gây kích ứng bàng quang, niệu đạo (đái ra máu, viêm bàng quang xuất huyết), đặc biệt ngay sau khi bơm thuốc vào bàng quang.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Trên da: Phát ban, ban đỏ, mày đay lan rộng.

Tiết niệu - sinh dục: Tăng acid uric máu.

Tiêu hóa: Dùng cùng với cytarabin đôi khi gây loét và hoại tử đại tràng, đặc biệt biểu mô manh tràng. Cần chú ý theo dõi.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, rét run, hoa mắt.

Mắt: Viêm kết mạc.

Máu: Suy tủy xương, mạnh nhất xảy ra sau 8 - 15 ngày điều trị, nhưng máu sẽ trở lại bình thường sau 21 ngày. Nên giảm liều hoặc kéo dài thời gian ngắt quãng dùng thuốc khi số lượng các tế bào máu trở lại bình thường trong thời gian mong muốn.

Tuần hoàn: Độc tính đối với tim là một tác dụng không mong muốn cần phải được hết sức chú ý trong khi điều trị lâu dài. Mức độ độc tính đối với tim liên quan tới tổng liều gây tích lũy.

Hai loại độc tính đối với tim được mô tả như sau: Biến đổi trên điện tâm đồ, loạn nhịp tim xảy ra ngay hoặc trong vòng vài giờ sau khi dùng thuốc. Những thay đổi này hồi phục được, nhưng ít có biểu hiện lâm sàng rõ ràng, đặc biệt cần phải chú ý nguy cơ loạn

nhip tim và sẵn sàng điều trị.

Bệnh cơ tim phụ thuộc vào tổng liều tích lũy có thể phát triển sau một thời gian dài điều trị và gây hậu quả rất nghiêm trọng. Phản ứng này thường có đặc điểm là giảm biên độ phức hợp sóng QRS và tiến triển nhanh thành giãn cơ tim, thường không điều trị được bằng bất kỳ thuốc co sợi cơ tim nào. Để tránh bệnh cơ tim gây suy tim, phải chú ý không sử dụng tổng liều gây tích lũy là trên 550 mg/m^2 diện tích da.

Các yếu tố làm tăng nguy cơ bệnh cơ tim là chiếu tia xạ vào vùng trung thất ở người có mắc bệnh tim từ trước và người cao tuổi. Nguy cơ sẽ giảm nếu dùng thuốc theo chế độ hàng tuần. Theo dõi chức năng tim, đặc biệt là phân số tống máu thất trái bằng siêu âm tim là rất cần thiết. Tuy vậy có nhiều trường hợp bệnh cơ tim phát triển, thậm chí hàng năm sau khi ngừng điều trị. Độ cung lượng tim trong quá trình điều trị là cần thiết nhưng không nên đánh giá quá mức vì như vậy có sự đánh giá sai về an toàn. Nguy cơ luôn cao nếu tổng liều vượt quá 550 mg/m^2 diện tích da.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn thường xảy ra 24 giờ đầu sau khi dùng thuốc. Viêm niêm mạc (viêm miệng, thực quản) sau 5 - 10 ngày, thường nặng và hay gặp hơn khi điều trị 3 ngày liên tục.

Loét và hoại tử biểu mô đại tràng, đặc biệt ở manh tràng có thể gây chảy máu và nhiễm khuẩn nghiêm trọng, đôi khi gây tử vong. Vấn đề này đã gặp ở những người bệnh điều trị bệnh bạch cầu tủy bào cấp khi kết hợp doxorubicin và cytarabin trong 3 ngày.

Da: Rụng tóc, phụ thuộc vào liều sử dụng và có thể bình phục sau khi ngừng điều trị.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Doxorubicin kích ứng mô rất mạnh bởi vậy không được dùng để tiêm bắp hoặc tiêm dưới da, chỉ được dùng theo đường tĩnh mạch. Pha thuốc thành dung dịch để sử dụng có nồng độ thuốc là 2 mg/ml , có thể dùng dung môi là dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dung dịch glucose 5%, lượng dung môi tùy thuộc vào chế phẩm cụ thể: 5, 10, 25, 50 hay 75 ml dung môi tương ứng với lọ chứa 10, 20, 50, 100 hay 150 mg doxorubicin. Khi cho dung dịch hòa tan, thuốc sẽ tan nhanh trong 30 giây, chỉ cần lắc nhẹ, không cần dốc ngược lọ. Cần đeo găng tay cao su khi pha chế thuốc để tiêm. Tiêm tĩnh mạch là đường dùng phổ biến nhất và nên tiêm vào tĩnh mạch lớn. Thuốc đã pha cho qua một dây truyền tĩnh mạch nhỏ giọt trong 2 - 3 phút, như vậy sẽ làm giảm tối đa nguy cơ huyệt khói hoặc thuốc thoát ra ngoài tĩnh mạch gây hoại tử. Tiêm động mạch đã được dùng nhưng kỹ thuật này rất nguy hiểm và không được khuyến cáo.

Bơm nhỏ giọt vào bàng quang ngày càng được dùng nhiều để điều trị các u nhú bàng quang và carcinom tại chỗ, nhưng không được dùng để điều trị các u đã xâm lấn vào thành bàng quang. Nồng độ doxorubicin trong bàng quang phải là $50 \text{ mg/50 ml (1 mg/ml)}$. Để tránh thuốc bị pha loãng do nước tiểu, người bệnh không được uống bất cứ dịch nào 12 giờ trước khi bơm nhỏ giọt bàng quang. Dung dịch phải được giữ 1 giờ trong bàng quang, trong thời gian đó phải hướng dẫn người bệnh cứ 15 phút lại thay đổi tư thế (nằm nghiêng bên phải, bên trái) và cuối cùng phải đái hết.

Liều lượng:

Khi dùng doxorubicin phải có sự chỉ dẫn và theo dõi của bác sĩ chuyên khoa có kinh nghiệm. Để có kết quả điều trị tốt nhất với ít tác dụng phụ nhất, liều dùng phải được dựa trên đáp ứng lâm sàng, tình trạng tim mạch, thận, gan, huyết học của bệnh nhân. Cần giảm liều ở bệnh nhân đã được xạ trị dài ngày trước đó hay ở các bệnh nhân bị các tế bào ác tính xâm nhập vào tủy xương (vì có thể dẫn đến úc chế tủy xương nặng). Liều lượng doxorubicin được ước lượng gián tiếp qua cân nặng cơ thể; nhưng nếu bệnh nhân có ứ đọng dịch bất thường (ví dụ: phì) thì phải tính theo diện tích cơ thể

(dựa trên cân nặng lý tưởng của bệnh nhân). Người lớn: Dùng một thuốc duy nhất (doxorubicin), liều bắt đầu 60 - 75 mg/m² diện tích da (1,2 - 2,4 mg/kg) tiêm tĩnh mạch, cách nhau 21 ngày/lần. Dùng liều thấp hơn đối với người bệnh suy tim. Nếu kết hợp doxorubicin với một thuốc hóa trị liệu khác, giảm liều tới 30 - 40 mg/m² diện tích da; tiêm tĩnh mạch cách nhau 21 ngày. Một cách điều trị khác, dùng một thuốc duy nhất (doxorubicin) tiêm tĩnh mạch mỗi tuần 15 - 20 mg/m² hoặc 20 - 25 mg/m² diện tích da (0,4 - 0,8 mg/kg) tiêm tĩnh mạch trong 3 ngày liên, cách nhau 4 tuần. Để tránh bệnh cơ tim, tổng liều điều trị không được vượt quá 550 mg/m² diện tích da.

Trẻ em: Liều như người lớn có thể phù hợp, nhưng nên giảm liều. Người cao tuổi: Tổng liều không được vượt quá 450 mg/m² diện tích da đối với người bệnh trên 70 tuổi. Liều người lớn có thể phù hợp, nhưng nên giảm liều nếu cần.

Người bị giảm chức năng gan, liều giảm như sau: Bilirubin huyết thanh là 24 - 50 micromol/lít (1,2 - 3,0 mg/100 ml): Liều khuyên dùng là 50% liều bình thường. Nếu trên 50 micromol/lít (trên 3,0 mg/100 ml): Nên dùng 25% liều bình thường.

Cần giảm liều ở người đã nhận xạ trị ở vùng ngực hay tim.

Giám sát người bệnh trong khi điều trị

Bắt đầu điều trị bằng doxorubicin đòi hỏi phải theo dõi sát người bệnh và làm nhiều xét nghiệm, nên người bệnh cần được nhập viện trong giai đoạn đầu điều trị. Đêm hồng cầu, bạch cầu, chức năng gan, tim (đặc biệt phân số tổng máu thất trái bằng siêu âm tim) cần được thực hiện trước mỗi lần điều trị bằng doxorubicin.

Trong khi truyền, nếu người bệnh kêu buốt hoặc rát bỏng ở chỗ tiêm, có nghĩa là thuốc đã thoát ra ngoài thành mạch mặc dù hút máu vẫn ra tốt, phải ngừng truyền ngay và tìm một tĩnh mạch khác. Cần chườm lạnh vùng tiêm và có thể tiêm tại chỗ dexamethason hoặc hydrocortison để giảm tối thiểu hoại tử, cũng có thể bôi kem hydrocortison 1% vào chỗ tiêm.

Chú ý: Khi điều trị, nước tiểu sẽ có màu đỏ.

Tương tác thuốc

Doxorubicin làm tăng độc tính của mercaptopurin và azathioprin đối với gan.

Doxorubicin dùng cùng với propranolol sẽ làm tăng độc tính đối với tim.

Doxorubicin dùng đồng thời với actinomycin-D và plicamycin có trường hợp tử vong do bệnh cơ tim.

Tác dụng của doxorubicin có thể giảm khi sử dụng đồng thời với barbiturat.

Doxorubicin làm giảm hấp thu ciprofloxacin nhưng nguy cơ độc cho thận kinh tăng lên.

Doxorubicin làm giảm hấp thu phenytoin. Doxorubicin ức chế tác dụng kháng virus của stavudin.

Doxorubicin dùng đồng thời với vắc xin sống làm suy giảm miễn dịch.

Khi sử dụng đồng thời doxorubicin cùng với các thuốc gây độc tế bào khác như warfarin có thể làm tăng tác dụng của thuốc này và gây chảy máu trong một số trường hợp.

Verapamil làm tăng tác dụng của doxorubicin cả trong môi trường nuôi cấy mô và trên người bệnh. Thuốc làm tăng nồng độ của doxorubicin trong máu.

Cần giảm tổng liều doxorubicin ở người dùng các thuốc có độc tính với tim (ví dụ daunorubicin, cyclophosphamid).

Độ ổn định và bảo quản

Cần đọc kỹ thông tin hướng dẫn được in trên bao bì. Có chế phẩm chỉ được hòa tan trong dung dịch glucose 5%.

Thuốc dạng bột phải được bảo quản ở nơi khô ráo, tránh ánh sáng,

ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Thời hạn sử dụng tùy theo hãng sản xuất và chế phẩm.

Thuốc tiêm dạng dung dịch hoặc dạng gán liposom phải được bảo quản tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 2 - 8 °C. Không được để đông lạnh thuốc tiêm dạng gán liposom.

Dung dịch đã pha để sử dụng phải được để ở nơi tránh ánh sáng mặt trời; ở nhiệt độ phòng có thể bảo quản được tới 7 ngày; ở nhiệt độ 2 - 8 °C có thể tới 15 ngày.

Dung dịch tiêm doxorubicin và doxorubicin hydrochlorid để pha tiêm, nên bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8 °C, tránh ánh sáng.

Doxorubicin hòa tan nhanh. Chỉ sử dụng những dung dịch còn trong.

Khi pha chế dung dịch phải vô trùng và nên giữ ở nhiệt độ cao nhất là 8 °C, tránh ánh sáng. Để đảm bảo vô khuẩn, chỉ được phép bảo quản dung dịch sau khi pha chế trong vòng 12 giờ trước khi sử dụng.

Tương kỵ

Doxorubicin không được trộn với bất cứ thuốc nào sau đây (và cũng không được truyền nhỏ giọt trong cùng dây truyền): Heparin, fluorouracil, aminophyllin, cephalothin, methotrexat, dexamethason, diazepam, hydrocortison, furosemid.

Doxorubicin bền vững trong dung dịch truyền phổi hợp với vincristin. Một dung dịch phổi biến trong dung dịch natri clorid 0,9% chứa doxorubicin 1,4 mg/lít và vincristin 0,33 mg/lít. Doxorubicin cũng có thể kết hợp với cyclophosphamid, dacarbazine, bleomycin, vinblastin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Triệu chứng quá liều giống như tác dụng dược lý của doxorubicin. Liều dùng duy nhất 250 mg và 500 mg đã gây tử vong. Sự quá liều có thể gây thoái hóa cấp cơ tim trong vòng 24 giờ và gây suy tim nặng, ảnh hưởng này mạnh nhất sau 10 - 15 ngày sử dụng.

Suy tim có thể xảy ra chậm (6 tháng sau khi dùng thuốc quá liều). Người bệnh cần được theo dõi cẩn thận nếu có triệu chứng xuất hiện phải được điều trị ngay.

Xử trí: Điều trị hỗ trợ triệu chứng, cần đặc biệt chú ý điều trị và đề phòng những biến chứng nặng có thể xảy ra như chảy máu, nhiễm khuẩn nặng, suy giảm tủy xương kéo dài.

Truyền máu và chăm sóc người bệnh cẩn thận.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

A.D. Mycin inj.; Adorucin; Adrim; Caelyx; Chemodox; Doxopeg; Doxorubicin; Doxitiz; Sindroxocin; Xorunwell; Zodox.

DOXYCYCLIN

Tên chung quốc tế: Doxycycline.

Mã ATC: A01AB22, J01AA02.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm tetracyclin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Hàm lượng tính theo doxycycline base.

Doxycycline calci: Dịch treo uống 50 mg/5 ml.

Doxycycline hydrate: Thuốc nang 50 mg, 100 mg. Nang giải phóng

chậm 100 mg.

Viên bao phim 100 mg.

Bột để tiêm truyền tĩnh mạch 100 mg, 200 mg.

Doxycyclin monohydrat: Thuốc nang 50 mg, 100 mg. Bột để pha dịch treo uống 25 mg/5 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Doxycyclin là kháng sinh thuộc nhóm tetracyclin, được tổng hợp từ oxytetracyclin. Doxycyclin là kháng sinh phổ rộng, có tác dụng kìm khuẩn. Thuốc ức chế vi khuẩn tổng hợp protein do gắn vào tiểu đơn vị 30S và có thể cả với 50S của ribosom vi khuẩn nhạy cảm; thuốc cũng có thể gây thay đổi ở màng bào tương. Doxycyclin có phạm vi kháng khuẩn rộng với vi khuẩn ura khí và ký khí Gram dương và Gram âm, và cả với một số vi sinh vật kháng thuốc tác dụng với thành tế bào, như *Rickettsia*, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* spp., *Legionella* spp., *Ureaplasma*, một số *Mycobacterium* không điển hình, và *Plasmodium* spp.. Doxycyclin không có tác dụng trị nấm trên lâm sàng. Mặc dù vẫn có độc tính tương tự, doxycyclin ít độc với gan hon, tác dụng phụ xuất hiện ít hơn (kích ứng tại chỗ, kích ứng dạ dày - ruột, rối loạn vi khuẩn chí ở ruột) so với các tetracyclin ura nước do các loại này phải dùng với liều cao để đạt được nồng độ có tác dụng. Doxycyclin còn được ura dùng hơn các tetracyclin khác vì được hấp thu tốt hơn và có nửa đời dài hơn, cho phép dùng thuốc ít lần trong một ngày. Ngoài ra, doxycyclin còn có thể dùng được cho người suy thận (tuy vẫn phải thận trọng). Nói chung, tetracyclin có tác dụng với vi khuẩn Gram dương ở nồng độ thấp hơn so với vi khuẩn Gram âm. Lúc đầu, cả doxycyclin và tetracyclin đều có tác dụng với hầu hết các chủng *Strep. pneumoniae*, nhưng hiện nay, phế cầu kháng thuốc thường gấp ở nhiều vùng của Việt nam. *Plasmodium falciparum* ở Việt nam thường kháng nhiều thuốc như cloroquin, sulfonamid và các thuốc chống sốt rét khác, nhưng vẫn có thể dùng doxycyclin để dự phòng.

Kháng các tetracyclin: Ví sinh vật kháng với một tetracyclin thì cũng kháng với các tetracyclin khác. *Escherichia coli* và có thể cả những chủng vi khuẩn khác đã kháng các tetracyclin chủ yếu qua trung gian plasmid. Theo báo cáo ASTS (1997 - 1998), ở Việt Nam, nhiều chủng vi khuẩn như *E. coli*, *Enterobacter*, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus* đã kháng doxycyclin. Vì mức kháng cao của vi khuẩn, không thể dùng các tetracyclin để điều trị theo kinh nghiệm. Tuy vậy, các tetracyclin vẫn có hiệu quả trong những bệnh do *Rickettsia*, *Mycoplasma* và *Chlamydia*. Cần tham khảo thông tin về tình hình kháng doxycyclin, tetracyclin nói riêng và kháng thuốc kháng sinh nói chung trước khi dùng thuốc vì tỷ lệ kháng thuốc thay đổi theo vùng và theo thời gian.

Dược động học

Doxycyclin được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa (95% liều uống); thức ăn và sữa ít ảnh hưởng lên hấp thu. Vì các tetracyclin dễ tạo phức với các cation hóa trị 2 hoặc hóa trị 3 như calci, magnezi, nhôm, nên các thuốc kháng acid và các thuốc khác có chứa các cation nói trên ảnh hưởng đến hấp thu doxycyclin. Khoảng 80 - 95% doxycyclin trong máu được gắn vào protein huyết tương. Có thể uống doxycyclin 2 lần/ngày, vì thuốc có nửa đời dài (16 - 18 giờ). Đạt nồng độ huyết tương tối đa 3 microgam/ml, 2 giờ sau khi uống 200 mg doxycyclin liều đầu tiên và nồng độ huyết tương duy trì trên 1 microgam/ml trong 8 - 12 giờ. Nồng độ doxycyclin huyết tương khi uống tương đương khi tiêm.

Doxycyclin phân bố rộng trong cơ thể vào các mô và dịch tiết, gồm cả nước tiểu và tuyến tiền liệt. Thuốc tích lũy trong các tế bào lưới - nội mô của gan, lách, và tuy xương, và trong xương, ngà răng, và men răng chưa mọc. Doxycyclin dễ tan trong mỡ hơn tetracyclin.

Nửa đời sinh học từ 12 đến 24 giờ.

Có sự khác biệt quan trọng là doxycyclin không được thải trừ qua thận giống như các tetracyclin khác, mà thải trừ chủ yếu qua phân (qua gan), thứ yếu qua nước tiểu (qua thận), và không được tích lũy nhiều như các tetracyclin khác ở người suy thận, do đó là một trong những tetracyclin an toàn nhất để điều trị nhiễm khuẩn ở người bệnh suy thận. Tuy nhiên, do doxycyclin ít được bài tiết qua thận nên phải dùng doxycyclin liều cao để điều trị nhiễm khuẩn đường niệu. Thảm phân máu ít có tác dụng loại bỏ doxycyclin.

Chỉ định

Điều trị: bệnh *Brucella*; bệnh tả do *Vibrio cholerae*; u hạt ben do *Calymmatobacterium granulomatis*; hòng ban loang mạn tính do *Borrelia burgdorferi*; sốt hồi quy do *Borrelia recurrentis*; viêm niệu đạo không đặc hiệu do *Ureaplasma urealyticum*; “viêm phổi không điển hình” do *Mycoplasma pneumoniae*; bệnh do *Rickettsia rickettsii*; sốt Q và bệnh do *Rickettsia akari*; bệnh sốt vẹt do *Chlamydia psittaci*; các bệnh Nicolas - Favre, viêm kết mạc hắt vùi, viêm niệu đạo không đặc hiệu và viêm cổ tử cung do *Chlamydia trachomatis*; viêm phổi do *Chlamydia pneumoniae*. Dự phòng sốt rét do *P. falciparum* cho người di du lịch thời gian ngắn đến vùng có chủng ký sinh trùng kháng cloroquin và/hoặc pyrimethamin - sulfadoxin.

Điều trị hỗ trợ bệnh nha chu viêm.

Điều trị lậu không có biến chứng, giang mai (ở bệnh nhân dị ứng với penicilin).

Phòng và chữa bệnh than do *Bacillus anthracis*.

Chống chỉ định

Quá mẫn với các tetracyclin, hoặc thuốc gây tê “loại cain” (ví dụ: Lidocain, procain).

Trẻ em dưới 8 tuổi (trừ trường hợp bị bệnh than).

Suy gan nặng.

Thận trọng

Ở trẻ dưới 8 tuổi, doxycyclin gây biến màu răng vĩnh viễn, giảm sản men răng, và giảm tốc độ phát triển chiều dài của bộ xương. Do đó không dùng doxycyclin cho người bệnh ở nhóm tuổi này trừ khi những thuốc kháng khuẩn khác không chắc có hiệu quả hoặc bị chống chỉ định.

Phải tránh dùng doxycyclin trong thời gian dài vì có thể gây bội nhiễm (nấm và vi khuẩn).

Tránh phơi nắng kéo dài vì có thể mẫn cảm với ánh sáng khi dùng doxycyclin.

Phải uống viên nén với tối thiểu một cốc nước đầy, và ở tư thế đứng, để tránh loét thực quản, hoặc để giảm kích ứng đường tiêu hóa.

Nồng độ doxycyclin ở người nghiện rượu có thể bị giảm mạnh xuống thấp hơn nồng độ điều trị.

Dùng viên nang doxycyclin giải phóng chậm có thể làm một số vi sinh vật phát triển, nhất là nấm *Candida*.

Bệnh nhân cần nói rõ với thầy thuốc mình có đang dùng thuốc tránh thai uống, có dự định mang thai hoặc cho con bú không.

Thời kỳ mang thai

Các tetracyclin phân bố qua nhau thai; không dùng doxycyclin trong nửa cuối thai kỳ vì doxycyclin có thể gây biến màu răng vĩnh viễn, giảm sản men răng, và có thể tích lũy trong xương, gây rối loạn cấu trúc xương. Ngoài ra, có thể xảy ra gan nhiễm mỡ ở phụ nữ mang thai, đặc biệt khi tiêm tĩnh mạch liều cao.

Thời kỳ cho con bú

Doxycyclin được bài tiết vào sữa và tạo phức hợp không hấp thu được với calci trong sữa. Không dùng doxycyclin cho người mẹ cho con bú hoặc phải thôi cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Doxycyclin có thể gây kích ứng đường tiêu hóa với mức độ khác nhau, thường gặp hơn sau khi uống. Doxycyclin có thể gây phản ứng từ nhẹ đến nặng ở da người dùng thuốc, khi phơi nắng (mẫn cảm với ánh sáng). Phần lớn độc hại gan xảy ra ở người tiêm liều cao doxycyclin, và cả khi uống liều cao. Người mang thai đặc biệt dễ bị thương tổn gan nặng do doxycyclin. Đầu tiên xuất hiện vàng da, tiếp đó là tăng urê máu, nhiễm acid, và sôc không hồi phục.

Thường gặp, ADR >1/100

Thần kinh: Nhức đầu, hội chứng cảm cúm thông thường, đau răng. Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa (ia chảy, nôn, khó tiêu), viêm thực quản. Khác: Đau khớp.

Ở người dùng viên nang đặt dưới lưỡi: Nhức đầu, hội chứng cảm cúm thông thường, đau lợi, đau răng, răng tăng nhạy cảm với nhiệt, chảy mủ lợi, tiết nhiều dịch.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100

Da: Ban, mẫn cảm ánh sáng.

Tiêu hóa: Buồn nôn, ia chảy.

Thần kinh: Nhức đầu, rối loạn thị giác.

Máu: Giảm bạch cầu trung tính, tăng bạch cầu ura eosin.

Tại chỗ: Viêm tĩnh mạch.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

TKTW: Tăng áp lực nội sọ lành tính, thóp phòng ở trẻ nhỏ.

Tiêu hóa: Độc gan, viêm đại tràng do kháng sinh, răng kém phát triển.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần uống doxycyclin với nhiều nước để tránh kích thích thực quản và gây loét thực quản.

Nếu dùng viên ngậm dưới lưỡi thì cần tránh cọ, chải, xát răng 7 ngày sau khi bắt đầu dùng thuốc.

Tránh nắng, tránh tia cực tím khi dùng doxycyclin. Nếu da mẩn đỏ thì phải ngừng thuốc ngay.

Có thể uống doxycyclin với thức ăn hoặc sữa nếu xảy ra kích ứng đường tiêu hóa, rối loạn tiêu hóa, buồn nôn và nôn. Nếu bội nhiễm, ngừng doxycyclin và áp dụng liệu pháp thích hợp.

Ngừng thuốc nếu có phòng thóp ở trẻ nhỏ và tăng áp lực nội sọ lành tính ở người lớn.

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng tính theo doxycyclin base.

Uống: Liều uống thích hợp thay đổi tùy theo tính chất và mức độ nặng của nhiễm khuẩn.

Trẻ em: Trẻ em trên 8 tuổi nặng dưới 45 kg: 4 đến 5 mg/kg/ngày, chia thành 2 liều bằng nhau, cứ 12 giờ một lần trong ngày đầu, sau đó uống một nửa lượng này (2 đến 2,5 mg/kg), một lần duy nhất trong ngày; không được vượt quá 200 mg/ngày. Đối với bệnh nặng, uống liều 2 đến 2,5 mg/kg, cứ 12 giờ một lần. Với trẻ trên 8 tuổi nặng trên 45 kg: Liều giống như người lớn.

Tiêm: Doxycyclin là kháng sinh nhóm tetracyclin được ưu nhất khi dùng tiêm. Được dùng trong bệnh nặng, cho người không uống được thuốc, hoặc buồn nôn và nôn nhiều khi uống thuốc. Tuy vậy, hiện nay có rất ít chỉ định truyền tĩnh mạch tetracyclin, vì có những thuốc khác tốt hơn, hơn nữa thuốc có thể gây viêm tĩnh mạch huyết khối nặng. Không dùng các tetracyclin tiêm bắp vì kích ứng tại chỗ và kém hấp thu.

Liều thường dùng tiêm truyền tĩnh mạch doxycyclin là 200 mg, truyền làm một lần hoặc chia làm 2 lần trong ngày thứ nhất, và 100 mg đến 200 mg trong những ngày sau. Liều dùng cho trẻ em cân nặng dưới 45 kg là 4,4 mg/kg trong ngày thứ nhất, sau đó giảm liều một cách tương ứng.

Liều dùng trong suy thận: Mặc dù doxycyclin cũng thải trừ qua thận, người suy thận thường không cần giảm liều vì doxycyclin còn

thải trừ qua gan, đường mật và đường tiêu hóa.

Liều doxycyclin cho người lớn là 200 mg/ngày cho ngày đầu tiên, cứ 12 giờ một lần; tiếp theo là 100 mg/ngày, ngày một lần. Nếu bị nhiễm khuẩn nặng thì duy trì liều 200 mg/ngày trong quá trình điều trị.

Điều trị nhiễm khuẩn lậu không có biến chứng: Uống 100 mg ngày 2 lần trong 7 ngày; hoặc uống 1 lần 300 mg, sau đó 1 giờ uống thêm 1 liều 300 mg nữa.

Điều trị giang mai cho bệnh nhân dị ứng với penicilin: Uống 100 - 200 mg, ngày 2 lần trong ít nhất là 14 ngày. Với người đã mắc giang mai trên 1 năm: 100 mg ngày 2 lần trong 28 ngày.

Phòng bệnh do xoắn trùng (leptospirosis): Uống 200 mg tuần 1 lần trong thời gian ở vùng có nguy cơ (tới 21 ngày) và uống 200 mg khi rời khỏi vùng có nguy cơ.

Phòng sót rét ở người lớn: Uống 100 mg, ngày một lần. Liệu pháp dự phòng bắt đầu 1 hoặc 2 ngày trước khi đến vùng sót rét, tiếp tục uống hàng ngày, và 4 tuần sau khi rời vùng sót rét. Ở vùng có nguy cơ cao hoặc vùng có sót rét kháng nhiều thuốc: Uống 100 mg/ngày; có thể uống dự phòng tới 2 năm.

Phòng sót rét ở trẻ em trên 8 tuổi: Uống 2 mg/kg/ngày (tối đa 100 mg/ngày); bắt đầu uống 1 - 2 ngày trước khi đi vào vùng có bệnh lưu hành, tiếp tục uống hàng ngày trong thời gian ở vùng đó và uống trong 4 tuần sau khi rời khỏi vùng có bệnh lưu hành.

Điều trị sót rét do falciparum kháng cloroquin ở vùng không có dịch: Uống 3 mg/kg/ngày, uống 1 lần, trong 7 ngày phối hợp với quinin.

Điều trị brucella: Uống 100 mg/lần, ngày 2 lần, uống trong 6 tuần cùng với rifampin hoặc streptomycin.

Điều trị nha chu viêm: Uống 20 mg, ngày 2 lần, cách nhau 12 giờ (vào buổi sáng và buổi tối), uống 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn. Nếu dùng viên ngậm giải phóng chậm, liều dùng phụ thuộc vào tình trạng cụ thể (kích thước, dạng, số lượng ổ viêm).

Phòng bệnh than sau khi hít phải vi khuẩn than ở người mẫn cảm với penicilin hoặc ciprofloxacin: 100 mg, ngày 2 lần trong 60 ngày. Cần phải kết hợp với 1 hoặc 2 thuốc kháng khuẩn khác. Trẻ em dưới 8 tuổi và trẻ trên 8 tuổi nặng dưới 45 kg: 2,2 mg/kg cách 12 giờ một lần trong 60 ngày. Trẻ trên 8 tuổi nặng hơn 45 kg: liều như người lớn. *Điều trị viêm niệu đạo không do lậu:* Uống 100 mg/lần, ngày 2 lần trong 7 ngày.

Điều trị viêm nội mạc tử cung, viêm phần phụ, viêm phúc mạc: Tiêm tĩnh mạch 100 mg, ngày 2 lần cùng với cefoxitin (cứ mỗi 6 giờ lại uống 2 g) trong 4 ngày và tiêm thêm trên 48 giờ sau khi tình trạng được cải thiện. Sau đó tiếp tục uống 100 mg, ngày 2 lần để hoàn thành trị liệu 10 - 14 ngày.

Điều trị nhiễm Chlamydia không có biến chứng: Liều ở người lớn và trẻ trên 8 tuổi, nặng hơn 45 kg: Uống 100 mg, ngày 2 lần trong ít nhất là 7 ngày.

Điều trị bệnh Lyme (bệnh do xoắn khuẩn *Borrelia burgdorferi*), *bệnh sốt Q* (do *Coxiella burnetii*), *bệnh tularemia* (do *Pasteurella tularensis*): Uống 100 mg, ngày 2 lần trong 14 - 21 ngày.

Điều trị bệnh rickettsia: Uống 100 mg ngày 2 lần trong 7 - 14 ngày.

Điều trị chứng mũi đỏ: Uống 40 mg ngày 1 lần vào buổi sáng.

Làm xơ màng phổi trong tràn dịch màng phổi: Bơm tưới 500 mg, liều một lần trong 30 - 50 ml dung dịch nước muối đắng trương hoặc nước vô khuẩn.

Tương tác thuốc

Thuốc kháng acid chứa nhôm, calci, hoặc magnesi làm giảm hấp thu doxycyclin.

Muối sắt và bismuth subsalicylat, có thể làm giảm sinh khả dụng của doxycyclin.

Barbiturat, phenytoin, và carbamazepin có thể làm giảm nửa đời của doxycyclin do làm tăng chuyển hóa.

Doxycyclin có thể làm giảm hấp thu calci, sắt, magnesi, kẽm và các acid amin.

Doxycyclin có thể làm tăng tác dụng của thuốc chống đông warfarin.

Carbamazepin làm tăng nhanh chuyển hóa của doxycyclin.

Doxycyclin có thể làm tăng nồng độ ciclosporin trong huyết tương.

Rifampicin làm giảm nồng độ doxycyclin trong huyết tương.

Doxycyclin có thể làm giảm tác dụng của thuốc tránh thai dạng uống, của vắc xin chống thương hàn, của penicilin.

Dùng đồng thời doxycyclin với methoxyfluran có thể gây độc nặng lên thận.

Tránh dùng doxycyclin với penicilin do có thể có tác dụng đối kháng nhau.

Không dùng đồng thời với các dẫn chất của acid retinoic.

Doxycyclin làm tăng độc tính của các thuốc chẹn thần kinh - co, các dẫn chất của acid retinoic, các thuốc kháng vitamin K.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén và nang doxycyclin hyclat và nang doxycyclin monohydrat trong lọ kín, tránh ánh sáng ở nhiệt độ không quá 30 °C, tốt hơn là ở 15 - 30 °C. Bảo quản nang giải phóng chậm chứa doxycyclin hyclat bao tan trong ruột ở 15 - 25 °C. Sau khi pha với nước, dịch treo uống doxycyclin monohydrat ổn định trong 2 tuần ở nhiệt độ phòng có điều hòa. Dung dịch doxycyclin hyclat chứa 0,1 - 1 mg doxycyclin/ml ổn định trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng có điều hòa khi được pha bằng dịch truyền tĩnh mạch sau: natri clorid 0,9%, dextrose 5%, Ringer, dung dịch đường nghịch chuyển 10%. Dung dịch doxycyclin hyclat pha ở nồng độ 0,1 - 1 mg doxycyclin/ml bằng dung dịch tiêm Ringer lactat hoặc dextrose 0,5% trong Ringer lactat phải được tiêm truyền trong vòng 6 giờ để bảo đảm độ ổn định. Trong khi tiêm truyền, phải bảo vệ tất cả dung dịch doxycyclin hyclat tránh ánh sáng trực tiếp.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Aodox; Cadidox; Cyclodox; Doxat 100; Doxicap; Doxyglobe; Doxyklear; Doxymark-100; Doxythepharm; Grodoxin; Mixylin; Naphadocin; pms-Doxycyclin; Tedoxy; Umidox-100.

DOXYLAMIN SUCCINAT

Tên chung quốc tế: Doxylamine succinate.

Mã ATC: R06AA09.

Loại thuốc: Thuốc kháng histamin H₁ thế hệ thứ nhất (gây an thần, buồn ngủ).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 25 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Doxylamin là một dẫn chất ethanolamin, thuộc nhóm kháng histamin H₁ thế hệ thứ nhất, an thần có tác dụng kháng muscarinic và gây buồn ngủ mạnh. Tác dụng của doxylamin do đối kháng cạnh tranh có hồi phục với histamin tại thụ thể H₁, làm giảm hoặc làm mất các tác dụng của histamin trên tế bào đích, không làm bắt

hoạt hoặc ngăn cản tổng hợp histamin, hoặc trong đa số trường hợp không ngăn cản giải phóng histamin. Thuốc không đối kháng tác dụng tăng tiết dịch tiêu hóa của histamin (tác dụng thông qua thụ thể H₂). Doxylamin đối kháng tác dụng của histamin trên cơ trơn hệ tiêu hóa, tử cung, khí phế quản, mạch máu lớn. Thuốc đối kháng tác dụng tăng tính thấm mao mạch và gây phì của histamin.

Dược động học

Sau khi uống doxylamin succinat liều đơn 25 mg, nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương đạt khoảng 100 nanogam/ml trong vòng 2 - 3 giờ. Tác dụng an thần xuất hiện sau khi uống khoảng 30 phút. Nửa đời bán thải của thuốc trên người khỏe mạnh khoảng 10 giờ.

Chỉ định

Viêm mũi dị ứng và các triệu chứng dị ứng khác do tăng giải phóng histamin như viêm da dị ứng, mày đay, viêm da tiếp xúc, viêm kết mạc dị ứng.

Hỗ trợ điều trị ngắn hạn chứng mất ngủ.

Phối hợp với các thuốc khác để điều trị các triệu chứng cảm lạnh.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với doxylamin hoặc với các thành phần của thuốc. Trẻ em dưới 6 tuổi.

Thận trọng

Úc chế thần kinh trung ương là tác dụng thường gặp của các thuốc kháng histamin ở liều thường dùng, đặc biệt đối với dẫn xuất ethanolamin. Doxylamin khi dùng dưới dạng thuốc không kê đơn (tự điều trị) có thể gây ngủ gật. Những người làm công việc đòi hỏi sự tinh táo (ví dụ: Người vận hành máy móc, lái xe) cần được cảnh báo trước khi dùng thuốc. Đồ uống có chứa cồn có thể gia tăng tiềm lực úc chế thần kinh trung ương. Ở một số người, đặc biệt là trẻ em, thuốc kháng histamin có thể gây tác dụng kích thích nghịch thường bao gồm bồn chồn, mất ngủ, run cơ, hồi hộp, thậm chí co giật. Thuốc kháng histamin cũng có thể làm tăng nguy cơ co giật trên người bệnh bị tổn thương vỏ não và nêん thận trọng khi dùng thuốc trên bệnh nhân động kinh.

Chưa có dữ liệu về tính an toàn và hiệu lực của doxylamin khi dùng để hỗ trợ điều trị chứng mất ngủ cho trẻ em dưới 12 tuổi. Hơn nữa, trẻ em dùng thuốc kháng histamin có xu hướng bị tác dụng kích thích thần kinh trung ương nghịch thường cao hơn người lớn chứ không phải tác dụng úc chế. Chỉ dùng thuốc cho trẻ em dưới sự giám sát của nhân viên y tế.

Đã có báo cáo quá liều và ngộ độc (kể cả tử vong) ở trẻ em dưới 2 tuổi khi dùng các dạng chế phẩm chứa thuốc kháng histamin (bao gồm cả doxylamin), thuốc giảm ho, long đờm và chống sung huyết mũi đơn độc hoặc phối hợp để điều trị các triệu chứng nhiễm khuẩn đường hô hấp trên. Do chưa có bằng chứng về hiệu lực và tính an toàn, không nên dùng các dạng chế phẩm không kê đơn chứa doxylamin để điều trị ho và cảm cho trẻ em dưới 6 tuổi.

Nên sử dụng thận trọng đối với người bị glôcôm góc hẹp, phì đại tuyến tiền liệt, hẹp môn vị, tắc nghẽn cổ bàng quang.

Thời kỳ mang thai

Cho đến nay, chưa rõ về độc tính gây quái thai của doxylamin. Người mang thai cần tham vấn ý kiến của cán bộ y tế để cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ khi dùng doxylamin trong thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Không nên dùng thuốc trong thời kỳ nuôi con bú do thuốc có thể ảnh hưởng đến tiết sữa và có thể phân bố vào sữa mẹ. Thuốc có nguy cơ gây các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên trẻ bú mẹ dùng thuốc. Cần cân nhắc dừng cho bú hoặc ngừng sử dụng doxylamin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Giống các thuốc kháng histamin thế hệ 1, ADR thường gặp: Úc chế thần kinh trung ương (từ buồn ngủ đến ngủ sâu), mệt mỏi, chóng mặt, mắt khô, ho흡, đau đầu, sa sút tâm thần vận động, các tác dụng kháng muscarinic (như khô miệng, giảm tiết dịch tiêu hóa, nhìn mờ, tiêu khó hoặc bí tiểu, táo bón, tăng trào ngược dạ dày).

Ít gặp: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau thượng vị, kích thích thần kinh nghịch thường (khi dùng với liều cao, ở trẻ em hoặc người cao tuổi).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tránh dùng cho trẻ em và người cao tuổi vì dễ bị kích thích thần kinh nghịch thường. Buồn ngủ, chóng mặt có thể giảm sau vài ngày điều trị, hoặc thay thế bằng thuốc kháng histamin thế hệ 2.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Doxylamin succinat được dùng theo đường uống.

Liều lượng

Các tình trạng dị ứng và phối hợp với các thuốc khác để điều trị các triệu chứng cảm lạnh:

Liều thông thường cho người lớn và trẻ em trên 12 tuổi dạng thuốc không kê đơn: 7,5 - 12,5 mg/lần, dùng cách mỗi 4 đến 6 giờ, một ngày không quá 75 mg. Nếu dùng thuốc dưới sự giám sát của bác sĩ, có thể dùng liều lên tới 25 mg, cách mỗi 4 đến 6 giờ hoặc 2 mg/kg/ngày hoặc 60 mg/m²/ngày, chia thành nhiều lần, một ngày không quá 150 mg.

Liều dùng cho trẻ em từ 6 đến 12 tuổi dạng thuốc không kê đơn: 3,75 - 6,25 mg/lần, dùng cách mỗi 4 đến 6 giờ, một ngày không quá 37,5 mg. Nếu dùng thuốc dưới sự giám sát của bác sĩ, có thể dùng liều lên tới 12,5 mg, cách mỗi 4 đến 6 giờ hoặc 2 mg/kg/ngày hoặc 60 mg/m²/ngày, chia thành nhiều lần, một ngày không quá 75 mg.

Hỗ trợ điều trị ngắn hạn chứng mất ngủ:

Liều thông thường cho người lớn và trẻ em trên 12 tuổi dạng thuốc không kê đơn: 25 mg uống trước khi đi ngủ 30 phút. Cần đi khám bệnh nếu mất ngủ quá 2 tuần liên tiếp.

Tương tác thuốc

Tăng tác dụng và độc tính:

Có thể xuất hiện tác dụng hiệp đồng úc chế thần kinh trung ương khi phối hợp với các chất úc chế thần kinh trung ương khác như các barbiturat, benzodiazepin, opioid, thuốc chống loạn thần, rượu. Vì vậy, cần thận trọng khi dùng đồng thời doxylamin với thuốc úc chế thần kinh trung ương để tránh quá liều. Tránh sử dụng đồ uống có chứa cồn trong thời gian dùng thuốc.

Khi dùng đồng thời với thuốc kháng muscarinic có thể gây tác dụng kháng muscarinic hiệp đồng ở cả trung ương và ngoại vi, có thể gây tác dụng không mong muốn nặng.

Thuốc úc chế MAO, clozapin có thể làm tăng tác dụng kháng muscarinic.

Giảm tác dụng:

Thuốc tránh thai phối hợp không làm thay đổi được động học của doxylamin khi dùng liều đơn. Khi sử dụng đồng thời doxylamin và thuốc tránh thai phối hợp, đã có một số trường hợp mất tác dụng tránh thai.

Betahistin đối kháng tác dụng của thuốc kháng histamin.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc được bảo quản ở nhiệt độ phòng, tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Không có mối tương quan giữa lượng thuốc đã uống hoặc nồng độ

thuốc trong huyết tương với tần suất và mức độ của triệu chứng quá liều.

Triệu chứng thường gặp nhất là mất ý thức. Có thể gặp biểu hiện loạn thần, động kinh và các triệu chứng kháng muscarinic như nhịp tim nhanh, giãn đồng tử. Một số trường hợp có myoglobin niệu kịch phát, tăng creatinin kinase và myoglobin niệu gọi ý khả năng doxylamin có độc tính trực tiếp lên cơ vân.

Xử trí quá liều thuốc kháng histamin bao gồm điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ chức năng sống, nếu cần. Có thể gây nôn, áp dụng biện pháp rửa dạ dày hoặc dùng than hoạt nếu thời gian uống thuốc chưa lâu và người bệnh còn tỉnh. Nếu cần, có thể dùng thuốc gây tăng huyết áp như noradrenalin hoặc phenylephrin. Không nên dùng adrenalin vì adrenalin có khả năng gây hạ áp. Không nên dùng thuốc kích thích thần kinh trung ương vì có thể gây co giật. Dùng physostigmin để làm mất tác dụng kháng cholinergic trên thần kinh trung ương. Nếu co giật không đáp ứng với physostigmin, có thể truyền tĩnh mạch diazepam để kiểm soát.

ECONAZOL

Tên chung quốc tế: Econazole.

Mã ATC: D01AC03, G01AF05

Loại thuốc: Thuốc chống nấm dùng tại chỗ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Econazol thường dùng dưới dạng econazol nitrat. Kem 1%; thuốc nước bôi ngoài 1% (lọ 30 ml); bột phun 1%; viên đặt âm đạo 150 mg. Kem phối hợp: Econazol nitrat 1% và hydrocortison 1%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Econazol là một thuốc chống nấm tổng hợp (dẫn xuất imidazol) thường có tác dụng kim nấm nhưng có thể diệt nấm ở nồng độ cao hoặc nấm nhạy cảm mạnh với thuốc. Thuốc có cấu tạo tương tự clotrimazol, ketoconazol, miconazol. Cơ chế tác dụng của econazol chưa được biết đầy đủ. Giống như một số dẫn chất imidazol khác, econazol có tác dụng kháng nấm và vi khuẩn do làm tăng tính thấm của màng tế bào và ngăn cản tác dụng của các enzym trong nấm hoặc vi khuẩn. Thuốc úc chế quá trình khử methyl C-14 của các sterol, gây úc chế sinh tổng hợp ergosterol hoặc các sterol khác, làm biến đổi tính thấm của màng tế bào nấm. Thuốc cũng gây cản trở tổng hợp protein, RNA và chuyển hóa lipid của nấm. Ở nồng độ cao, thuốc có thể làm tan rã hoàn toàn các co quan trong tế bào nấm. Econazol có phô kháng nấm rộng: *In vitro*, econazol có tác dụng đối với các nấm da *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton tonsurans*, *Microsporum canis*, *Microsporum audouini*, *Microsporum gypseum*, *Epidermophyton floccosum*, *Candida albicans* và các loài *Candida* khác, *Pityrosporon orbiculare* (*Malassezia furfur*). Thuốc cũng có tác dụng *in vitro* trên *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. pyogenes* và *Corynebacterium diphtheriae* và *in vitro* trên *Trichomonas vaginalis*. Kháng chéo có thể xảy ra giữa các thuốc chống nấm thuộc dẫn xuất imidazol (như clotrimazol, miconazol).

Dược động học

Econazol nitrat hấp thu qua da nhanh nhưng rất ít khi bôi thuốc trên da lành. Thuốc thấm vào lớp sừng cao nhất (1 070 - 1 410 microgam/cm²) nồng độ thuốc ở biểu bì thấp hơn (0,95 - 20,6 microgam/cm²), nhưng vẫn vượt xa nồng độ tối thiểu úc chế đối với các nấm da. Nồng độ úc chế của thuốc cũng đạt được ở sâu vùng giữa da. Không biết econazol bôi ngoài da có vào sữa hay không. Thuốc đã vào sữa khi cho chuột uống.

Đào thải: Chưa biết đầy đủ về chuyên hóa và đào thải của econazol nitrat. Sau khi bôi kem lên da lành, dưới 1% liều bôi được thải trừ qua nước tiểu và phân. Đa số lượng thuốc hấp thu toàn thân được thải qua nước tiểu trong vòng 24 giờ.

Chỉ định

Econazol không dùng để điều trị nấm toàn thân, mà chỉ dùng tại chỗ (da, âm đạo).

Điều trị các bệnh nấm ngoài da (chân, bụng, thân, đùi, râu), lang ben, nấm loang.

Các bệnh nấm da do *Candida albicans*.

Viêm âm hộ, âm đạo, viêm bao quy đầu do nấm *Candida*.

Bệnh nấm ở tai (tai ngoài, ống tai).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với các chế phẩm là dẫn chất imidazol. Không bôi thuốc dạng kem 1% vào mắt hoặc trong âm đạo.

Thận trọng

Ngừng thuốc khi có mẫn cảm hoặc kích ứng hóa học.

Kem econazol chỉ dùng cho nhiễm *Candida*, nếu nghi ngờ do một bệnh lây qua đường tình dục nào khác, nên đi khám bác sĩ.

Trong điều trị viêm âm hộ, âm đạo, nên đi khám lại nếu có các biểu hiện sau đây:

Sau 7 ngày điều trị, các triệu chứng không thuyên giảm.

Sau 4 tuần điều trị, các triệu chứng lại tái phát.

Trong vòng 6 tháng, có từ 2 lần trở lên bị tái phát.

Không nên tự ý dùng thuốc khi có các triệu chứng: Chảy máu bất thường ở âm đạo; có khí hư lẫn máu; đau, loét hoặc phồng rộp ở âm hộ hoặc âm đạo; đau bụng dưới hoặc ráo khó.

Tránh bôi thuốc lên mắt. Cần tuân thủ đầy đủ liều dùng một đợt điều trị. Cần thận khi có viêm da chàm hóa.

Tránh để econazol tiếp xúc với dụng cụ tránh thai bằng cao su, vì thuốc làm hỏng cao su.

Thời kỳ mang thai

Thực nghiệm ở động vật, econazol không gây quái thai, nhưng với liều cao, thuốc gây hại cho thai. Ở người, chưa có bằng chứng tác dụng của econazol đến thai. Tuy nhiên, cũng như các imidazol chống nấm khác, thuốc chỉ được dùng nếu thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có số liệu về econazol có bài tiết vào sữa ở người hay không. Thực nghiệm ở chuột, econazol phân bố vào sữa khi dùng liều cao. Thận trọng dùng thuốc đối với người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100

Phản ứng tại chỗ: Nóng, rát bỏng, đỏ, ngứa, viêm da tiếp xúc, kích ứng nhẹ ngay sau khi bôi.

Liều lượng và cách dùng

Econazol nitrat được dùng dưới dạng kem, thuốc nước bôi ngoài, bột xịt, dung dịch dùng ngoài để điều trị nấm da do *Candida*, lang ben, bôi ngày 1 - 3 lần, đợt điều trị từ 2 đến 4 tuần đến khi vết thương trên da lành hẳn.

Dạng kem: Bôi lên vùng tổn thương và xát nhẹ. Không bôi kem 1% lên mắt hoặc dùng trong âm đạo.

Nấm ở da (thân, đùi, chân), nấm loang: Người lớn và trẻ em bôi ngày 1 lần, dùng trong 2 tuần, riêng nấm da chân dùng trong 1 tháng. Có thể điều trị dài ngày hơn, nếu cần. Bệnh thường đỡ trong vòng 1 - 2 tuần đầu điều trị. Nếu không đỡ sau thời gian đó, phải đánh giá lại chẩn đoán.

Nấm loang (vảy phấn) hay lang ben: Kem 1% bôi ngày 1 lần, trong 2 tuần. Bệnh thường khỏi, có thể ngừng thuốc. Nếu không đỡ xem

lại chẩn đoán.

Nấm *Candida* ở da: Bôi kem 2 lần mỗi ngày, vào buổi sáng và buổi tối. Thời gian điều trị thông thường là 2 tuần, đôi khi tới 6 tuần. Nếu không đỡ xem lại chẩn đoán.

Nám *Candida* âm đạo: Viên đặt âm đạo 150 mg, ngày 1 lần vào lúc đi ngủ, dùng 3 ngày liền, hoặc dùng một liều duy nhất loại viên đặt âm đạo có tác dụng kéo dài 150 mg. Có thể lặp lại nếu cần. Thuốc có hiệu quả trong liệu trình từ 3 - 14 ngày.

Kem 1% cũng được dùng bôi cho bộ phận sinh dục nam. Điều trị phải đủ 14 ngày, mặc dù các triệu chứng ngứa đã hết, điều trị luôn cho cả vợ chồng.

Tương tác thuốc

Corticosteroid: *In vitro*, corticosteroid (hydrocortison, triamcinolon acetonid) ức chế hoạt tính kháng nấm của econazol nitrat đối với *Saccharomyces cerevisiae* và *Candida albicans* tùy theo nồng độ, nhưng không có tác dụng đối với hoạt tính kháng khuẩn của econazol nitrat đối với *Staphylococcus*. Khi nồng độ tính theo trọng lượng của corticosteroid bằng hoặc lớn hơn nồng độ của econazol nitrat, hoạt tính kháng nấm bị ức chế mạnh; nhưng khi nồng độ corticosteroid chỉ bằng 1/10 nồng độ econazol nitrat, hoạt tính kháng nấm không bị ảnh hưởng. Nghiên cứu trên da lành ở người cho thấy nồng độ econazol nitrat (tính theo nồng độ mol) cao hơn 10 lần không làm thay đổi nhiều hiện tượng làm sạch bệnh khi bôi tại chỗ triamcinolon acetonid, điều này cho thấy thuốc kháng nấm không làm thay đổi hoạt tính của corticosteroid.

Nên tránh sử dụng xà phòng có pH acid (pH acid làm tăng nhanh phát triển nấm *Candida*).

Độ ổn định và bảo quản

Econazol có thể phá hủy cao su. Thuốc kem phải bảo quản ở 20 - 25 °C. Viên đặt âm đạo được bảo quản chỗ mát.

Quá liều và xử trí

Thuốc được dùng ngoài, chưa thấy có số liệu báo cáo về quá liều. Nhưng nếu nhầm lẫn uống phải liều cao, cần xử trí rửa dạ dày ngay.

Thông tin quy chế

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

Tên thương mại

Ecozole; Gynopazaryl Depot; Gyno-pevaryl depot; Lyhynax; Merusil; Predegyl; Stazol Vag. Supp.; Vogyno.

EFAVIRENZ

Tên chung quốc tế: Efavirenz.

Mã ATC: J05AG03.

Loại thuốc: Thuốc ức chế enzym phiên mã ngược, thuốc không nucleosid kháng retrovirus.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 50 mg, 100 mg, 200 mg.

Viên nén bao phim: 600 mg.

Sirô uống: Lọ 30 mg/ml.

Viên nén bao phim kết hợp: 600 mg efavirenz, 300 mg tenofovir disoproxil fumarat, 200 mg emtricitabin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Efavirenz thuộc nhóm không nucleosid, có tác dụng ức chế không cạnh tranh (không gắn trực tiếp vào vị trí xúc tác của enzym) nhưng đặc hiệu lên enzym phiên mã ngược của HIV-1, do đó ức chế sự

nhân lén của HIV-1. Thuốc không gắn được vào enzym phiên mã ngược của HIV-2, nên không có tác dụng trên HIV-2. Efavirenz không ảnh hưởng lên hoạt tính của ADN polymerase alpha, beta, gamma, delta ở tế bào người bình thường nên không có tác dụng độc tế bào. Trên HIV-1, efavirenz có tác dụng hiệp đồng với các nucleosid úc chế enzym phiên mã ngược (didanosin, zalbitacin, zidovudin), với thuốc úc chế protease của HIV như indinavir.

Người ta đã thấy có sự kháng efavirenz trong một thời gian ngắn khi dùng đơn trị liệu. Do đó efavirenz không được dùng là thuốc duy nhất trong điều trị hoặc thêm vào một liệu pháp đã thất bại. Cơ chế kháng thuốc efavirenz của HIV còn chưa được biết hết nhưng sự đột biến enzym phiên mã ngược của HIV có vai trò quan trọng. Cũng như một số thuốc không nucleosid úc chế enzym phiên mã ngược (ví dụ, delavirdin, nevirapin), efavirenz thường gây các đột biến ở các vùng có chứa acid amin ở các vị trí 98 - 108 và 179 - 190 trên enzym phiên mã ngược. Efavirenz kháng chéo với các thuốc kháng virus thuộc nhóm không nucleosid như nevirapin, delavirdin nên khi điều trị bằng efavirenz thất bại thì không nên thay thế bằng nevirapin. Ở bệnh nhân kháng efavirenz khi dùng efavirenz kết hợp với các thuốc kháng virus khác (như indinavir hoặc zidovudin và lamivudin), người ta đã thấy các đột biến K103N, V108I, Y188L, G190S, K103N/V108I, K100I/K103N hoặc K103N/G190S. Ngoài ra còn có các đột biến acid amin ở các vị trí 98, 101, 106 và 225. Đột biến acid amin ở vị trí 103 (tức là K103N) là hay gặp nhất.

Dược động học:

Efavirenz được hấp thu ở ống tiêu hoá, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 5 giờ ở người bình thường sau khi uống một liều duy nhất từ 100 - 1 600 mg. Hấp thu thuốc sẽ kém hơn khi liều cao hơn 1 600 mg. Ở người bị nhiễm HIV, uống thuốc hàng ngày trong nhiều ngày, nồng độ đỉnh trong huyết tương cũng đạt được 3 - 5 giờ sau mỗi lần uống và nồng độ thuốc trong huyết tương đạt mức ổn định sau 6 - 7 ngày uống thuốc liên tục. Sinh khả dụng tăng nếu uống thuốc sau bữa ăn giàu chất béo. Efavirenz có thể uống cùng hoặc ngoài bữa ăn, tuy nhiên không nên uống cùng bữa ăn giàu mỡ. Có tới 99,5 - 99,75% thuốc gắn vào protein huyết tương. Thuốc đi qua hàng rào máu - não và có trong dịch não - tuy; nồng độ thuốc trong dịch não - tuy sau khi dùng efavirenz liều 200 - 600 mg ngày một lần trong hơn 1 tháng là 0,26 - 1,19% nồng độ thuốc trong huyết tương, tức là gấp 3 lần lượng thuốc tự do trong huyết tương. Thuốc được chuyển hóa chủ yếu bởi các isoenzym CYP3A4 và CYP2B6 của cytochrom P₄₅₀ thành dạng không có tác dụng. Efavirenz hoạt hóa các enzym của cytochrom P₄₅₀ và tự làm tăng chuyển hóa; nửa đời đào thải cuối cùng là 40 - 55 giờ sau khi uống liều 200 - 400 mg/ngày trong 10 ngày; là 52 - 76 giờ sau khi uống một liều duy nhất. Nửa đời đào thải cuối cùng kéo dài hơn ở người bị bệnh gan mạn tính và suy thận giai đoạn cuối. Khoảng 14 - 34% liều dùng được đào thải theo nước tiểu chủ yếu dưới dạng chuyển hóa, 16 - 61% được đào thải theo phân chủ yếu dưới dạng thuốc không bị thay đổi. Thuốc ít có khả năng bị loại khỏi cơ thể bằng chạy thận nhân tạo hoặc thẩm tách màng bụng vì thuốc gắn nhiều vào protein và chỉ dưới 1% thuốc được đào thải trong nước tiểu dưới dạng không đổi.

Chỉ định

Dùng phối hợp với các thuốc chống retrovirus khác trong điều trị nhiễm HIV-1.

Phòng ngừa sau phơi nhiễm HIV do nghề nghiệp (dùng kết hợp với 2 nucleosid khác).

Phòng ngừa sau phơi nhiễm HIV không do nghề nghiệp (dùng kết hợp với 2 nucleosid khác).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc hoặc với một thành phần nào đó có trong chế phẩm thuốc.

Suy gan nặng.

Phụ nữ mang thai.

Thận trọng

Thuốc có thể gây chóng mặt, buồn ngủ. Thận trọng đối với người vận hành máy, lái xe.

Theo dõi enzym gan ở người bệnh bị bệnh gan nhẹ và vừa. Nếu ALT máu tăng cao hơn 3 lần so với bình thường thì phải tạm ngừng thuốc để theo dõi chức năng gan.

Thận trọng khi dùng thuốc cho người bệnh có tiền sử co giật, động kinh hoặc rối loạn tâm thần, nghiện ma túy.

Theo dõi cholesterol và triglycerid huyết trong quá trình điều trị. Efavirenz cho kết quả dương tính giả với một số test phát hiện cannabinoid trong nước tiểu.

Phải ngừng thuốc khi thấy phát ban nặng kèm theo nốt phồng nước, da bong, tổn thương niêm mạc hoặc sốt.

Do kinh nghiệm sử dụng còn ít, hơn nữa người cao tuổi thường có chức năng gan, thận, tim giảm nên cần thận trọng khi dùng thuốc cho người cao tuổi.

Efavirenz không có tác dụng chống lây nhiễm virus HIV từ người có HIV sang người khác. Bởi vậy người bệnh được điều trị bằng efavirenz 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

Efavirenz gây quái thai và gây ung thư trên động vật. Tránh dùng efavirenz cho phụ nữ mang thai vì có thể gây quái thai; nếu buộc phải dùng vì lợi ích cho người mẹ thì phải nói rõ nguy cơ lây thai nhi cho người mẹ biết. Không dùng thuốc cho phụ nữ ở tuổi sinh đẻ cho tới khi chắc chắn là không mang thai và phải hướng dẫn người bệnh dùng các biện pháp ngừa thai chắc chắn, không dùng thuốc tránh thai uống.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc được bài tiết vào sữa chuột nhưng chưa rõ có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Phụ nữ dùng thuốc nên ngừng cho con bú. Dù sao, phụ nữ có HIV cũng không nên cho con bú để tránh lây nhiễm từ mẹ sang con.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp, ADR > 10/100

Toàn thân: Sốt.

Thần kinh - tâm thần: Trầm cảm, chóng mặt, nhức đầu, mất ngủ hoặc buồn ngủ, kém tập trung, hay mơ, co giật, lo âu, đau. Có tới 50% số trường hợp bị rối loạn thần kinh - tâm thần khi được điều trị ban đầu.

Da: Ngứa, phát ban, hòn ban đa dạng.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ợ chảy, trương bụng, khó tiêu.

Nội tiết - chuyển hóa: HDL tăng, cholesterol toàn phần tăng, triglycerid tăng.

Hô hấp: Ho.

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100

TKTW: Kém tập trung, buồn ngủ, mệt mỏi, giấc mơ bất thường, bồn chồn, hoang tưởng.

Nội tiết - chuyển hóa: Glucose huyết tăng.

Tiêu hóa: Khó tiêu, đau bụng, amylase tăng, viêm tụy.

Máu: Giảm bạch cầu trung tính.

Gan: Transaminase tăng (nhất là ở người bệnh bị viêm gan virus).

Ít gặp, ADR < 1/100

Thị giác: Rối loạn thị giác (song thị)

Toàn thân: Phản ứng dị ứng, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng phục hồi miễn dịch, phù chi trên, chi dưới, rối loạn phân bố mỡ, vú to.

Thần kinh - tâm thần: Viêm thần kinh ngoại biên, rối loạn điệu hòa vận động, rối loạn thăng bằng, đau nứa đầu, ù tai, chóng mặt, nhức đầu, loạn cảm, ngất, ảo giác, có hành vi bất thường, phản ứng hung hăng, nói khó, lú lẫn, ý tưởng tự sát, loạn thần.

Cơ - xương: Đau cơ, bệnh về cơ, đau khớp.

Tiêu hóa: Kém hấp thu, suy gan, viêm gan.

Tụy: Viêm tụy (amylase máu tăng).

Hô hấp: Khó thở.

Da: Viêm da (mẫn cảm với ánh sáng).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Hiện tượng phát ban ngoài da thường xuất hiện trong 2 tuần đầu tiên điều trị. Tần suất bị phát ban và mức độ nặng không liên quan đến liều dùng. Phải ngừng thuốc khi thấy phát ban nặng kèm theo nốt phồng nước, da bong, tổn thương niêm mạc hoặc sốt. Các phát ban ngoài da nhẹ hoặc vừa có thể tự hết ở đa số người bệnh trong vòng 1 tháng mặc dù vẫn tiếp tục điều trị bằng efavirenz. Phát ban ở người lớn trung bình 16 ngày. Điều trị bằng thuốc kháng histamin, corticosteroid có thể làm nhẹ các triệu chứng và rút ngắn thời gian bị phát ban. Với trẻ em nên dùng thuốc kháng histamin để phòng ngừa phát ban vì tỷ lệ bị phát ban ở trẻ em cao. Có thể cần nhắc dùng kháng histamin và/hoặc corticosteroid khi dùng lại efavirenz cho người phải tạm ngừng vì phát ban.

52% người bệnh điều trị bằng efavirenz đã được thông báo có các triệu chứng về tâm - thần kinh, trong số đó có 2,6 % phải ngừng thuốc vì biểu hiện nặng. Các triệu chứng tâm - thần kinh thường xuất hiện trong vòng 1 - 2 ngày đầu điều trị và thường hết sau 2 - 4 tuần điều trị.

Liều lượng và cách dùng

Efavirenz được dùng phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác theo các phác đồ điều trị nhiễm HIV-1. Cần thay đổi phác đồ nếu cần thiết.

Thuốc dùng theo đường uống vào lúc đói. Thuốc có vị cay. Tránh uống thuốc vào bữa ăn có nhiều chất béo (lipid) vì làm tăng hấp thu thuốc. Trong 2 - 4 tuần đầu, nên uống thuốc trước lúc đi ngủ để thuốc được dung nạp tốt hơn, giảm thiểu các tai biến trên hệ TKTW (chóng mặt, mất ngủ, mất tập trung, ngủ gà, ác mộng). Nếu không thấy có ADR trên hệ TKTW, có thể uống vào một thời điểm thuận lợi trong ngày đối với người bệnh.

Nếu người bệnh không nuốt được cá viên, có thể mở viên nang cho vào thức ăn lỏng rồi uống. Không được bẻ viên nén. Uống viên kết hợp efavirenz, tenofovir disoproxil fumarate và emtricitabin lúc đói, tốt nhất là vào lúc đi ngủ để giảm thiểu ADR lên hệ thần kinh. Nếu đang dùng chế phẩm chỉ có efavirenz thì không được uống các chế phẩm khác có chứa efavirenz. Efavirenz được sử dụng kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác nên phải theo dõi liên tục bệnh nhân để đánh giá độc tính và tiến triển bệnh và điều chỉnh phác đồ điều trị nếu cần.

Phải uống thuốc đúng giờ, nếu quên uống thuốc đúng giờ thì uống ngay khi nhớ ra. Nếu đã sát với giờ uống lần sau thì bỏ qua liều bị quên. Không uống chập hai liều một lúc.

Điều trị nhiễm HIV:

Kết hợp efavirenz với 2 thuốc thuộc nhóm nucleosid: stavudin (d4T), lamivudin (3TC) efavirenz (EFV) hoặc zidovudin (ZDV) + 3TC+ Efv

Liều người lớn và vị thành niên nặng ≤ 40 kg: 600 mg (viên nang hoặc viên nén), ngày một lần hoặc 720 mg (thuốc nước để uống), ngày một lần. Nếu dùng đồng thời với voriconazol thì liều khuyên

dùng là: voriconazol 400 mg, 12 giờ 1 lần; efavirenz (viên nang) 300 mg, ngày 1 lần. Nếu dùng viên kết hợp chứa efavirenz (600 mg), tenofovir disoproxil fumarate (300 mg) và emtricitabin (200 mg) thì uống 1 viên/ngày.

Liều cho trẻ em từ 3 tuổi trở lên dựa theo cân nặng (10 - < 40 kg) như sau:

Cân nặng (kg)	Thuốc viên	Sirô (30 mg/ml)
10 - dưới 15 kg	200 mg; ngày 1 lần.	270 mg/ngày (9 ml); ngày 1 lần
15 - dưới 20 kg	250 mg; ngày 1 lần	300 mg/ngày (10 ml); ngày 1 lần
20 - dưới 25 kg	300 mg; ngày 1 lần	360 mg/ngày (12 ml); ngày 1 lần
25 - dưới 32,5 kg	350 mg; ngày 1 lần	450 mg/ngày (15 ml); ngày 1 lần
32,5 - dưới 40 kg	400 mg; ngày 1 lần	510 mg/ngày (17 ml); ngày 1 lần
≥ 40 kg	600 mg; ngày 1 lần vào buổi tối	750 mg/ngày (25 ml); ngày 1 lần vào buổi tối

Không có đủ dữ liệu ở trẻ em dưới 3 tuổi và ở trẻ nặng dưới 10 kg.

Phòng ngừa sau phơi nhiễm do nghề nghiệp: Uống 600 mg, ngày 1 lần vào buổi tối trước khi đi ngủ, dùng kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác (thường với 2 thuốc nucleosid úc chế enzym phiến mã ngược). Phải dùng sớm trong vòng vài giờ sau khi bị phơi nhiễm và dùng trong 4 tuần.

Phòng ngừa sau phơi nhiễm không do nghề nghiệp: Uống 600 mg, ngày 1 lần vào buổi tối trước khi đi ngủ, dùng kết hợp với 2 thuốc kháng retrovirus khác. Phải dùng sớm trong vòng 72 giờ sau khi bị phơi nhiễm và dùng trong 28 ngày.

Người cao tuổi: Chưa được nghiên cứu. Phải theo dõi cẩn thận và thận trọng khi dùng thuốc.

Suy thận: Tuy tác dụng được động học chưa được nghiên cứu, nhưng chỉ có một lượng rất ít (< 1% liều) đào thải dưới dạng không đổi qua nước tiểu, nên ít tác dụng đến đào thải. Cần theo dõi thận trọng khi dùng thuốc. Có thể dùng viên kết hợp chứa efavirenz, tenofovir disoproxil fumarate và emtricitabin cho người lớn có $\text{Cl}_{\text{cr}} \geq 50 \text{ ml/phút}$ nhưng không được dùng cho người có $\text{Cl}_{\text{cr}} < 50 \text{ ml/phút}$.

Suy gan: Thuốc được chuyển hóa chủ yếu ở gan nên phải thận trọng khi dùng cho người bị suy chức năng gan. Với người bị suy gan nhẹ và vừa: dùng liều thông thường được khuyến cáo, nhưng phải theo dõi ADR liên quan đến liều.

Nếu dùng đồng thời với rifampin: Tăng liều efavirenz lên 800 mg, ngày dùng 1 lần.

Chú ý: Sinh khả dụng của dạng thuốc nước thấp hơn của dạng thuốc viên, bởi vậy phải dùng liều cao hơn nếu dùng dạng thuốc nước.

Tương tác thuốc

Efavirenz có thể cạnh tranh với các thuốc cũng bị chuyển hóa bởi các isoenzym của cytochrom P₄₅₀ trong đó có CYP3A4 và do đó có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương và độc tính của efavirenz và của các thuốc này.

Các thuốc kích thích enzym cytochrom P₄₅₀ làm giảm nồng độ của efavirenz trong máu. Efavirenz lại hoạt động như một chất kích thích enzym và làm giảm nồng độ của các thuốc khác.

Không dùng kết hợp efavirenz với cisaprid, astemizole các alkaloid cựa lúa mạch, midazolam, pimozide, cây nọc sồi (*Hypericum perforatum*), triazolam vì efavirenz úc chế chuyển hóa và làm tăng nồng độ huyết tương của các thuốc này và làm tăng nguy cơ mắc ADR nặng và nguy hiểm như loạn nhịp tim, độc thần kinh... hoặc virus không đáp ứng với thuốc.

Các thuốc chống nấm:

Không dùng kết hợp efavirenz liều khuyên dùng với voriconazol liều khuyên dùng vì làm giảm nồng độ voriconazol tới 61 - 77% (giảm tác dụng của thuốc chống nấm) và làm tăng nồng độ efavirenz

tới 38% (tăng nguy cơ mắc ADR của efavirenz). Nếu phải dùng kết hợp thì phải điều chỉnh liều. Nhà sản xuất khuyên nên tăng liều duy trì của voriconazol lên 400 mg/12 giờ và giảm liều efavirenz còn 300 mg/ngày (phải dùng viên nang 300 mg; không được bẻ đôi viên nén 600 mg).

Efavirenz dùng đồng thời với itraconazol và posaconazol làm giảm đáng kể nồng độ huyết tương và AUC của itraconazol và posaconazol. Nên chọn thuốc chống nấm khác; nếu dùng thì phải theo dõi nồng độ itraconazol và posaconazol.

Các thuốc chống mycobacterium:

Rifabutin: Efavirenz làm giảm nồng độ huyết tương của rifabutin và chất chuyển hóa có tác dụng của rifabutin. Cần tăng liều rifabutin lên 450 - 600 mg, ngày 1 lần hoặc 600 mg, tuần 3 lần ở bệnh nhân dùng efavirenz mà phác đồ điều trị không có thuốc ức chế protease.

Rifampin: Làm giảm nồng độ huyết thanh của efavirenz. Có chuyên gia khuyên nếu dùng đồng thời với bệnh nhân < 60 kg nên dùng efavirenz 600 mg, ngày 1 lần hoặc 800 mg, ngày 1 lần.

Rifapentine: Không nên dùng đồng thời với efavirenz vì có tỷ lệ lao tái phát cao. Nên chọn thuốc kháng mycobacterium khác.

Maravioc: Efavirenz dùng đồng thời làm giảm đáng kể nồng độ huyết tương của maravioc. Nếu dùng đồng thời thì liều maravioc được khuyên dùng là 600 mg, ngày 2 lần. Nếu dùng maravioc với efavirenz và lopinavir/ritonavir hoặc saquinavir được tăng cường bởi ritonavir thì liều maravioc là 150 mg, ngày 2 lần.

Các thuốc ức chế protease:

Atanazavir: Efavirenz làm giảm mạnh nồng độ và AUC của atanazavir. Liều khuyên dùng cho người lớn chưa từng dùng thuốc là atanazavir 400 mg, ritonavir 100 mg, ngày 1 lần uống cùng bữa ăn, efavirenz 600 mg ngày 1 lần uống lúc tối. Không bao giờ được dùng atanazavir cùng với efavirenz nếu không có ritonavir liều thấp để làm tăng nồng độ của thuốc ức chế protease. Không dùng đồng thời atanazavir và efavirenz ở người đã từng được điều trị bằng thuốc kháng retrovirus trước đó.

Darunavir: Dùng đồng thời efavirenz và darunavir được tăng cường bởi ritonavir làm tăng AUC của efavirenz và làm giảm AUC của darunavir. Cần thận trọng và theo dõi cẩn thận nồng độ huyết tương của các thuốc.

Fosamprenavir: Dùng đồng thời efavirenz và fosamprenavir làm giảm nồng độ amprenavir (chất chuyển hóa có hoạt tính của posamprenavir). Nếu dùng đồng thời với fosamprenavir tăng cường bởi ritonavir thì liều fosamprenavir là 1,4 g, ngày 1 lần cùng với ritonavir 300 mg, ngày 1 lần; hoặc fosamprenavir 700 mg, ngày 2 lần và ritonavir 100 mg, ngày 2 lần.

Indinavir: Dùng đồng thời efavirenz và indinavir làm giảm nồng độ của indinavir. Có thể tăng liều indinavir lên 1 g mỗi 8 giờ hoặc có thể dùng indinavir được tăng cường bởi ritonavir kết hợp với liều efavirenz thường dùng.

Lopinavir: Nhà sản xuất khuyên cần chỉnh liều lopinavir/ritonavir khi dùng đồng thời với efavirenz; liều phụ thuộc vào dạng chế phẩm lopinavir/ritonavir.

Nelfinavir: Dùng đồng thời efavirenz và nelfinavir làm tăng nồng độ và AUC của nelfinavir và làm giảm nồng độ và AUC của chất chuyển hóa chính của nelfinavir; nồng độ của efavirenz không bị thay đổi. Không cần chỉnh liều.

Ritonavir: Dùng đồng thời efavirenz và ritonavir làm tăng AUC của cả 2 thuốc, làm tăng tỷ lệ bị ADR và rối loạn kết quả xét nghiệm. Nếu dùng đồng thời phải theo dõi các enzym gan.

Saquinavir: Dùng đồng thời efavirenz và saquinavir làm giảm đáng kể nồng độ và AUC của saquinavir. Không sử dụng saquinavir là thuốc ức chế protease duy nhất trong phác đồ có efavirenz. Saquinavir (100 mg, ngày 2 lần) được tăng cường bởi ritonavir

(100 mg, ngày 2 lần) có thể dùng đồng thời với efavirenz.

Tipranavir: Dùng đồng thời efavirenz và tipranavir làm giảm nồng độ và AUC của tipranavir. Tuy nhiên, nếu dùng efavirenz 600 mg, ngày 1 lần và tipranavir liều cao hơn (750 mg, ritonavir 200 mg, ngày 2 lần) thì không ảnh hưởng lên dược động học của tipranavir. Không cần chỉnh liều nếu dùng đồng thời.

Các thuốc không phải nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược:

Etravirin: Dùng đồng thời efavirenz và etravirin làm giảm nồng độ etravirin. Không kết hợp 2 thuốc này.

Các thuốc nucleosid và nucleorid ức chế enzym phiên mã ngược:

Zidovudin, lamivudin, tenofovir và efavirenz dùng đồng thời không ảnh hưởng lên dược động học của nhau. Không cần phải chỉnh liều.

Abacavir, didanosin, emtricitabin, lamivudin, stavudin, tenofovir, zidovudin có cộng tác dụng với efavirenz lên HIV-1.

Kháng sinh macrolid:

Efavirenz làm giảm nồng độ và AUC của clarithromycin. Nên chọn thuốc khác thay thế clarithromycin (như azithromycin) vì tỷ lệ bị nổi mẩn cao.

Không có thay đổi dược động học có ý nghĩa lâm sàng khi dùng đồng thời azithromycin và efavirenz. Không cần chỉnh liều.

Thuốc tim mạch:

Các thuốc làm hạ lipid huyết: Nồng độ huyết tương của atorvastatin, pravastatin, simvastatin bị giảm khi dùng đồng thời với efavirenz. Phải chỉnh liều thuốc hạ lipid máu tùy theo đáp ứng ở từng người. Thuốc chẹn kênh calci: Dùng đồng thời efavirenz và diltiazem làm giảm nồng độ của diltiazem và làm tăng nhẹ nồng độ của efavirenz. Nếu dùng đồng thời thì cần chỉnh liều diltiazem theo đáp ứng lâm sàng và không cần chỉnh liều efavirenz. Các thuốc là cơ chất của isoenzym 3A4 (CYP3A4) của cytochrom P₄₅₀ như felodipin, nicardipin, nifedipin, verapamil cũng bị giảm nồng độ khi dùng đồng thời với efavirenz, do đó cần chỉnh liều các thuốc này theo đáp ứng lâm sàng. Không dùng đồng thời efavirenz và bepridil.

Các thuốc ảnh hưởng lên hệ TKTW:

Opiat và thuốc tương tự opiat: Dùng efavirenz và methadon trên bệnh nhân có HIV và tiền sử nghiện ma túy làm giảm mạnh nồng độ huyết tương và AUC của methadon và gây cơn nghiện. Khi dùng đồng thời 2 thuốc này cần tăng liều methadon (trung bình là tăng 22%), phải theo dõi cơn nghiện xuất hiện và thông báo cho bệnh nhân biết về tương tác thuốc.

Thuốc chống co giật: Dùng đồng thời efavirenz và carbamazepin, phenobarbital, phenytoin làm giảm nồng độ của cả efavirenz và thuốc chống co giật. Thận trọng khi dùng và phải theo dõi nồng độ huyết tương của thuốc chống co giật. Tốt nhất là nên chọn thuốc chống co giật khác. Dùng đồng thời efavirenz và acid valproic ở người lớn có HIV không làm thay đổi dược động học của cả 2 thuốc.

Các thuốc hướng thần: Dùng đồng thời efavirenz và các thuốc hướng thần có thể làm tăng tác dụng lên hệ TKTW. Không cần chỉnh liều cả 2 thuốc khi dùng efavirenz và paroxetin. Nếu dùng đồng thời với sertraline thì phải tăng liều sertraline theo đáp ứng lâm sàng. Không dùng đồng thời efavirenz và pimozid vì có thể gây ADR nặng và nguy hiểm như loạn nhịp tim. Rượu làm tăng tác dụng lên hệ TKTW của efavirenz.

Các thuốc ngủ và an thần: Không dùng đồng thời efavirenz và midazolam hoặc triazolam vì có thể gây ADR nặng và nguy hiểm như suy hô hấp. Dùng đồng thời efavirenz và lorazepam làm tăng nồng độ và AUC của lorazepam nhưng không cần chỉnh liều.

Các thuốc khác:

Nồng độ trong máu và tác dụng của warfarin có thể tăng hoặc giảm khi warfarin được dùng đồng thời với efavirenz. Phải theo dõi chặt chẽ bệnh nhân dùng đồng thời 2 thuốc này.

Efavirenz làm giảm nồng độ đỉnh của thuốc kháng histamin cetirizine 24% nhưng không ảnh hưởng lên AUC của efavirenz. Không cần chỉnh liều khi dùng kết hợp.

Efavirenz làm tăng nồng độ của cisaprid và làm tăng nguy cơ bị ADR nặng (loạn nhịp tim). Không dùng đồng thời 2 thuốc này.

Efavirenz làm giảm nồng độ và tác dụng của các thuốc tránh thai uống như ethinylestradiol. Cần dùng biện pháp tránh thai khác khi uống efavirenz.

Ăn bưởi, uống nước bưởi cùng với uống efavirenz làm chuyển hóa thuốc bị ức chế.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nơi khô ráo, mát (15 - 30 °C); tránh ánh sáng trực tiếp và nhiệt độ cao.

Quá liều và xử trí

Biểu hiện: Thông tin hiện nay về ngộ độc cấp efavirenz còn rất hạn chế. Các triệu chứng của quá liều chủ yếu là các biểu hiện rối loạn thần kinh: Không kiểm soát được vận động, chóng mặt, nhức đầu, khó tập trung, bồn chồn, lú lẫn, quên, khó ngủ. Tăng ADR về thần kinh, bao gồm cả co giật các cơ đã xảy ra ở một số người uống efavirenz 600 mg, 2 lần mỗi ngày (liều khuyến cáo: 600 mg 1 lần/ngày).

Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

Nếu vừa uống xong: Gây nôn, rửa dạ dày, cho uống than hoạt.

Điều trị triệu chứng, theo dõi chặt chẽ các triệu chứng tim mạch - hô hấp.

Lọc máu không có tác dụng vì thuốc gắn nhiều vào protein.

Cần chú ý trợ giúp về tâm lý nếu người bệnh có tình uông quá liều.

Thông tin quy chế

Efavirenz 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

Aviranz; Efavula.

ENALAPRIL

Tên chung quốc tế: Enalapril.

Mã ATC: Enalapril maleat: C09AA02.

Loại thuốc: Thuốc chống tăng huyết áp, nhóm ức chế enzym chuyển angiotensin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Enalapril maleat:

Viên nén 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg.

Chế phẩm kết hợp của enalapril maleat:

Viên nén 5 mg với 12,5 mg hydroclorothiazid; 10 mg với 25 mg hydroclorothiazid.

Enalaprilat:

Thuốc tiêm dung dịch enalaprilat: 1,25 mg/ml (Ông 1 ml, 2 ml, có chứa alcol benzyllic).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Enalapril là một thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, có tác dụng nhờ enalaprilat là chất chuyển hóa của enalapril sau khi uống. Enalapril làm giảm huyết áp ở người huyết áp bình thường, người tăng huyết áp, và có tác dụng tốt đến huyết động ở người suy tim sung huyết, chủ yếu do ức chế hệ renin - angiotensin - aldosterone.

Enalapril ngăn cản angiotensin I chuyển thành angiotensin II (chất gây co mạch mạnh) nhờ ức chế enzym chuyển angiotensin (ACE). Ức chế ACE lúc đầu làm giảm nồng độ angiotensin II trong huyết tương và hậu quả là huyết áp cơ thể bị giảm một phần do giảm co mạch. Sự giảm angiotensin II này làm hoạt tính renin trong huyết tương (PRA = plasma renin activity) tăng và làm giảm tiết aldosteron. Tác dụng giảm huyết áp ban đầu của enalapril tỏ ra tỷ lệ với ức chế ACE trong máu, nhưng tác dụng giảm huyết áp của thuốc kéo dài hơn so với giảm nồng độ angiotensin II. Có ý kiến cho rằng tác dụng giảm huyết áp của thuốc ức chế ACE cũng có thể một phần do tác dụng tại chỗ (như ở thành mạch máu). Bằng cách làm giảm sản xuất angiotensin II tại chỗ, thuốc ức chế ACE có thể làm giảm trương lực của thành mạch bằng cách làm giảm co mạch trực tiếp do angiotensin II và/hoặc làm tăng hoạt tính hệ thần kinh giao cảm do angiotensin II. Trong khi dùng lâu dài enalapril, nồng độ angiotensin II trong huyết tương có thể trở lại mức trước khi điều trị, và ức chế hệ thống renin-angiotensin ở các mô (như ở thành mạch, thận) hơn là ở máu có thể là những yếu tố quyết định quan trọng hơn nhiều đối với tác dụng giảm huyết áp của thuốc, đặc biệt khi dùng lâu dài.

Enalapril đơn độc có thể có hiệu quả làm giảm huyết áp ở người tăng huyết áp có renin cao hoặc bình thường, nhưng thuốc cũng có thể làm giảm huyết áp ở người tăng huyết áp có renin thấp (người da đen có renin thấp ít hiệu quả hơn).

Nồng độ angiotensin II trong huyết tương giảm ban đầu làm vỡ tuyển thượng thận giảm tiết aldosteron, do đó, nồng độ huyết tương và bài tiết aldosteron trong nước tiểu cũng giảm. Tuy vậy, nồng độ aldosteron huyết tương có thể không giảm với liều thông thường của thuốc ức chế ACE ở một số người bệnh và có thể trở về mức trước khi điều trị ở một số người bệnh khác khi điều trị kéo dài. Ngoài ra, nồng độ aldosteron huyết tương có thể không phản ánh chính xác những thay đổi trong tiết aldosteron. Các nồng độ đó thường giảm lớn hơn khi đi hơn là khi nghỉ nằm ngửa. Có ý kiến cho rằng cho thêm spironolacton, một thuốc ức chế cạnh tranh tác dụng sinh lý của aldosteron, có thể làm tăng tác dụng ức chế của thuốc ức chế ACE đối với aldosteron. Enalapril làm bớt tăng aldosteron thứ phát ở người khỏe mạnh đang dùng thuốc lợi tiểu; thuốc cũng điều chỉnh giảm kali - huyết do thiazid và tăng bài tiết natri. Thuốc cũng cải thiện được cân bằng kali, PRA tăng, bài tiết aldosteron giảm, và làm giảm huyết áp ở một số ít người bị tăng aldosteron vô căn.

Bằng cách ức chế angiotensin II, các thuốc ức chế ACE có thể tác động đến giải phóng và hấp thu catecholamin ở các dây thần kinh noradrenergic và/hoặc có thể làm giảm tính nhạy cảm của mạch máu đối với các chất co mạch. Các thuốc ức chế ACE liều cao có thể ức chế giải phóng norepinephrin tiền sinap và hoạt tính thụ thể alpha-adrenalin sau sinap, do đó có thể cản trở các phản xạ thần kinh giao cảm, nhưng ý nghĩa lâm sàng chưa rõ.

ACE cũng giáng hóa chất giãn mạch bradykinin; ức chế ACE có thể gây tích lũy bradykinin trong huyết tương hoặc mô, kết quả là giãn mạch. Nhưng ở người dùng enalapril có đáp ứng, nồng độ bradykinin và/hoặc các chất chuyển hóa trong huyết tương và/hoặc trong nước tiểu không thay đổi. Nồng độ bradykinin trong huyết tương và nước tiểu có thể không chỉ ra được hoạt tính của chất này trong mô, và vai trò của nó, nếu có, trong tác dụng điều trị của enalapril còn phải làm sáng tỏ. Prostaglandin cũng có thể giữ một vai trò trung gian trong một số tác dụng được lý của enalapril, vì thuốc có thể làm tăng sản xuất hoặc giải phóng prostaglandin; tuy nhiên, hiện nay chưa thấy enalapril tác động rõ đến prostaglandin. Cần đánh giá thêm để xác định tầm quan trọng của bất cứ tác dụng nào qua trung gian prostaglandin. Trong thời gian điều trị enalapril, nồng độ thromboxan và các chất chuyển hóa prostacyclin trong nước tiểu không thay đổi.

Ở người tăng huyết áp, enalapril làm giảm huyết áp bằng cách làm giảm sức cản toàn bộ ngoại vi kèm theo tăng nhẹ hoặc không tăng tần số tim, thể tích tâm thu hoặc hiệu suất tim. Thuốc gây giãn động mạch và có thể cả tĩnh mạch. Enalapril thường làm giảm huyết áp tâm thu và tâm trương khoảng 10 - 15% ở cả hai tư thế nằm và ngồi. Hạ huyết áp tự thể đứng và nhịp tim nhanh ít khi xảy ra, nhưng thường hay gặp hơn ở người giảm natri máu hoặc giảm thể tích máu.

Ở người suy tim sung huyết, enalapril, thường phối hợp với glycosid tim và thuốc lợi tiểu, làm giảm sức cản toàn bộ ngoại vi, áp lực động mạch phổi bít, kích thước tim, và áp lực động mạch trung bình và áp lực nhĩ phải. Chỉ số tim, hiệu suất tim, thể tích tâm thu và dung nạp gắng sức gia tăng. Enalapril làm giảm cả hậu gánh. Phì đại thất trái giảm sau 2 - 3 tháng dùng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, vì angiotensin II là 1 chất kích thích mạnh tăng sinh cơ tim.

Lưu lượng máu thận có thể tăng, nhưng độ lọc cầu thận thường không đổi trong quá trình điều trị bằng enalapril. Nitơ urê máu (BUN) và creatinin huyết thanh đôi khi tăng khi điều trị bằng enalapril lâu dài, nhưng hay gặp hơn ở người có tổn thương thận từ trước, ở người đồng thời điều trị với thuốc lợi tiểu và ở người suy tim sung huyết. Tuy vậy, ở một số người tăng huyết áp có tổn thương thận từ trước, lưu lượng máu thận và tốc độ lọc cầu thận có thể tăng thứ phát do tác dụng trong thận của enalapril. Ở người suy tim sung huyết và áp lực tưới máu thận dưới 70 mmHg, thanh thải creatinin sau 1 - 3 tháng điều trị enalapril đã thay đổi theo tuyến tính và ngược với PRA trước điều trị. Tuy nhiên, thanh thải creatinin không bị tác động rõ do thuốc khi áp lực tưới máu thận bằng 70 mmHg hoặc cao hơn. Tác dụng enalapril đến lưu lượng máu thận và lọc cầu thận ở người tăng huyết áp do mạch thận tương tự như ở người tăng huyết áp có chức năng thận bình thường, tuy nhiên, nitơ urê máu và nồng độ creatinin huyết thanh thường tăng nhất thời ở người bệnh tăng huyết áp do mạch thận.

Nồng độ kali huyết thanh có thể tăng do enalapril làm giảm tiết aldosteron, đặc biệt ở người có tổn thương chức năng thận. Cho lợi tiểu thiazid đồng thời có thể làm mất sự tăng đó. Bài tiết natri trong nước tiểu có thể tăng trong 2 - 3 ngày đầu điều trị enalapril và có thể kéo dài hơn ở một số người bệnh dùng lượng natri bình thường, có thể do tái hấp thu natri ống thận giảm. Tác dụng giảm huyết áp của enalapril cũng có thể một phần do giảm giữ nước và natri sau khi giảm tiết aldosteron. Tuy nhiên, trong thời gian điều trị enalapril, aldosteron chỉ giảm tiết ít.

Ở người đái tháo đường, enalapril làm giảm bài tiết protein - niệu. Enalapril cũng làm tăng độ nhạy cảm với insulin ở người tăng huyết áp bị hoặc không bị đái tháo đường.

Enalapril không làm giảm chuyển hóa lipid bắt cứ mức độ nào.

Dược động học

Hấp thu: Enalapril maleat, hấp thu tốt sau khi uống. Enalaprilat mạnh hơn nhiều enalapril nhưng hấp thu kém qua đường tiêu hóa, chỉ khoảng 3 - 12% liều uống được hấp thu, nên enalaprilat được dùng ở dạng thuốc tiêm. Khoảng 55 - 75% liều uống enalapril được hấp thu nhanh sau khi uống ở người khỏe mạnh và người tăng huyết áp. Thức ăn không ảnh hưởng đến tốc độ hoặc mức độ hấp thu của enalapril. Sau khi uống, enalapril qua chuyển hóa bước đầu ở gan, bị thủy phân thành enalaprilat. Uống đồng thời enalapril maleat và hydrochlorothiazid ít ảnh hưởng đến sinh khả dụng của mỗi thuốc.

Nồng độ đỉnh enalapril trong huyết thanh 40 - 80 nanogram/ml đạt được trong vòng 0,5 - 1,5 giờ sau khi uống một liều đơn 10 mg enalapril. Nồng độ đỉnh enalaprilat trong huyết thanh tăng tỷ lệ với liều uống enalapril từ 2,5 - 40 mg. Nồng độ huyết thanh ổn định

của enalaprilat đạt được trong vòng 30 - 60 giờ ở người bệnh có chức năng thận bình thường uống enalapril liều 10 mg hàng ngày, trong 8 ngày mà không xảy ra tích lũy đáng kể chất chuyển hóa. Tác dụng hạ huyết áp của một liều đơn uống enalapril thường rõ trong vòng 1 giờ và tối đa trong 4 - 8 giờ. Tác dụng giảm huyết áp của liều dùng thông thường thường kéo dài trong 12 - 24 giờ, nhưng có thể giảm về phía cuối. Giảm huyết áp có thể dần dần, và phải cần vài tuần điều trị trước khi đạt được đầy đủ tác dụng.

Sau khi tiêm tĩnh mạch enalaprilat, tác dụng hạ huyết áp thường rõ trong vòng 5 - 15 phút và tối đa trong vòng 1 - 4 giờ; thời gian giảm huyết áp liên quan đến liều dùng, nhưng với liều khuyến cáo, thời gian tác dụng ở đa số người bệnh khoảng 6 giờ. Úc chế ACE huyết tương và giảm huyết áp có tương quan với nồng độ huyết tương enalaprilat 10 nanogram/ml, là nồng độ mà ACE huyết tương bị úc chế tối đa. Nếu ngừng enalapril hoặc enalaprilat, huyết áp dần dần trở lại mức trước điều trị; ngừng thuốc đột ngột, không thấy tăng huyết áp quá đà.

Tác dụng huyết động của enalapril bắt đầu chậm hơn và kéo dài hơn so với captopril. Ở suy tim sung huyết, tác dụng huyết động của enalapril thường rõ trong vòng 2 - 4 giờ và có thể kéo dài tới 24 giờ sau khi uống.

Phân bố: Phân bố enalapril vào mô và dịch thể ở người chưa biết đầy đủ.

Khoảng 50 - 60% enalaprilat gắn vào protein huyết tương. Đã xác định được 2 vị trí gắn, một vị trí ái lực thấp, dung lượng cao và một vị trí ái lực cao, dung lượng thấp. Thuốc gắn vào vị trí sau có thể là enalaprilat gắn vào ACE huyết thanh lưu thông, có thể giải thích cho đào thải cuối cùng của thuốc kéo dài.

Thông tin về phân bố vào hệ thần kinh trung ương còn hạn chế, nhưng enalapril qua hàng rào máu - não kém, hoặc không qua. Thuốc không tích lũy ở bất cứ mô nào sau khi dùng nhiều liều ở động vật. Thuốc qua nhau thai. Enalapril và enalaprilat vào sữa mẹ lượng rất ít.

Thải trừ: Khoảng 60% liều uống bài tiết vào nước tiểu ở dạng enalaprilat và dạng không chuyển hóa, phần còn lại của thuốc đào thải theo phân.

Chỉ định

Tăng huyết áp.

Suy tim (giảm tử vong và biến chứng ở người suy tim có triệu chứng và người loạn năng trái không triệu chứng).

Sau nhồi máu cơ tim (huyết động học đã ổn định).

Bệnh thận do đáy tháo đường (tăng hoặc không tăng huyết áp).

Suy thận tuân tiến mạn.

Chống chỉ định

Dị ứng hoặc quá mẫn với thuốc.

Phù mạch khi mới bắt đầu điều trị như các chất úc chế ACE nói chung.

Hẹp động mạch thận hai bên thận hoặc hẹp động mạch thận ở người có thận đơn độc (một thận).

Hẹp van động mạch chủ, và bệnh cơ tim tắc nghẽn nặng.

Hạ huyết áp có trước.

Thận trọng

Phải thận trọng khi dùng thuốc úc chế ACE ban đầu cho người đang dùng thuốc lợi tiểu vì có thể bị tụt huyết áp.

Người có bệnh mạch máu ngoại biên hoặc xơ vữa động mạch toàn thể do có nguy cơ bị bệnh mạch thận không có biểu hiện (nguy cơ gây suy thận tiến triển, nặng).

Có nguy cơ mất bạch cầu hạt khi dùng thuốc úc chế ACE cho người bị bệnh collagen mạch máu. Phải theo dõi số lượng bạch cầu. Người bị hẹp động mạch chủ nặng (nguy cơ giảm huyết áp nặng) hoặc bị bệnh cơ tim phì đại.

Người có bệnh суд phù mạch di truyền hoặc vô căn, phản ứng phản vệ (trong khi thâm phân dùng màng polyacrylonitril hoặc trích rút lipoprotein tỷ trọng thấp dùng dextran sulfat, phải ngừng thuốc ức chế ACE).

Người giảm chức năng thận.

Đối với người nghi bị hẹp động mạch thận, cần phải định lượng creatinin máu trước khi bắt đầu điều trị.

Thời kỳ mang thai

Giống các chất ức chế ACE khác, enalapril có thể gây bệnh và tử vong cho thai nhi và trẻ sơ sinh khi người mẹ mang thai sử dụng thuốc. Sử dụng thuốc trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ có thể gây bệnh dẫn đến chết thai và tổn thương cho trẻ sơ sinh, gồm: Hạ huyết áp, giảm sản sọ sơ sinh, suy thận hồi phục hoặc không hồi phục và tử vong.

Phải ngừng dùng enalapril càng sớm càng tốt sau khi phát hiện có thai.

Thời kỳ cho con bú

Enalapril bài tiết vào sữa mẹ. Với liều điều trị thông thường, nguy cơ về tác dụng có hại cho trẻ bú sữa mẹ rất thấp.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR thường nhẹ và thoáng qua, nhưng có khoảng 3% đến 6% người dùng thuốc phải ngừng điều trị.

Đã có biểu hiện hạ huyết áp triệu chứng khá nặng sau khi dùng liều enalapril đầu tiên; có đến 2 - 3% số người trong các thử nghiệm lâm sàng phải ngừng điều trị, đặc biệt với những người suy tim, hạ natri huyết, và với người cao tuổi được điều trị đồng thời với thuốc lợi tiểu.

Ở người suy tim sung huyết thường xuất hiện hạ huyết áp triệu chứng, chức năng thận xấu đi và tăng nồng độ kali huyết thanh, đặc biệt trong thời gian đầu dùng enalapril ở người điều trị đồng thời với thuốc lợi tiểu.

Chức năng thận xấu đi (tăng nhất thời urê và tăng nồng độ creatinin huyết thanh) đã xảy ra ở khoảng 20% người tăng huyết áp do bệnh thận, đặc biệt ở những người hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận ở người chỉ có thận đơn độc (một thận).

Thường gặp, ADR > 1/100

Hệ thần kinh: Nhức đầu, chóng mặt, mệt mỏi, mất ngủ, dị cảm, loạn cảm.

Tiêu hóa: Rối loạn vị giác, ỉa chảy, buồn nôn, nôn và đau bụng.

Tim mạch: Phù mạch, hạ huyết áp nặng, hạ huyết áp tư thế đứng, ngất, đánh trống ngực, và đau ngực.

Da: Phát ban.

Hô hấp: Ho khan, có thể do tăng kinin ở mô hoặc prostaglandin ở phổi.

Khác: Suy thận.

Ít gặp: 1/1 000 < ADR < 1/100

Huyết học: Giảm hemoglobin và hematocrit, giảm bạch cầu hạt, giảm bạch cầu trung tính.

Niệu: Protein niệu.

Hệ thần kinh trung ương: Hốt hoảng, kích động, trầm cảm nặng.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tiêu hóa: Tắc ruột, viêm tụy, viêm gan nhiễm độc ứ mật, tăng cảm niêm mạc miệng.

Khác: Quá mẫn, trầm cảm, nhìn mờ, ngạt mũi, đau cơ, co thắt phế quản và hen.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi bắt đầu điều trị, nên dùng thuốc với liều thấp và kiểm tra nồng độ natri huyết thanh.

Có thể xảy ra phù mạch, đặc biệt sau khi dùng liều enalapril đầu tiên, và nếu có thêm phù thanh quản có thể gây tử vong. Cần thông báo cho người bệnh về những dấu hiệu và triệu chứng của phù

mạch (phù mặt, mắt, môi, lưỡi, hoặc khó thở), khi thấy có triệu chứng này phải ngừng dùng thuốc và thông báo ngay cho bác sĩ. Điều trị phù mạch ở lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản, bao gồm các biện pháp sau:

Ngừng dùng enalapril và cho người bệnh vào viện; tiêm adrenalin dưới da; tiêm tĩnh mạch diphenhydramin hydrochlorid; tiêm tĩnh mạch hydrocortison.

Định kỳ theo dõi và đếm bạch cầu ở người bệnh sử dụng enalapril, đặc biệt ở người suy thận.

Phải theo dõi huyết áp và chức năng thận chặt chẽ trước và sau khi bắt đầu điều trị.

Nếu không đạt được đáp ứng điều trị đủ trong vòng 4 tuần, nên tăng liều dùng hoặc điều trị thêm bằng những thuốc chống tăng huyết áp khác.

Khi có hạ huyết áp nặng cần truyền tĩnh mạch natri clorid 0,9%. Enalapril thường không ảnh hưởng đến nồng độ kali huyết thanh. Nếu dùng enalapril cùng với thuốc lợi niệu có thể giảm nguy cơ giải phóng aldosteron thứ phát cùng với hạ kali máu. Ở người suy thận, enalapril có thể gây tăng nồng độ kali huyết thanh. Bởi vậy, không khuyến cáo dùng thuốc lợi niệu giữ kali và thuốc bổ sung kali cho người bệnh giảm chức năng thận vì có thể làm tăng kali máu. Nếu vẫn cần phải điều trị đồng thời với thuốc lợi niệu, phải hết sức thận trọng và thường xuyên đo kali huyết. Cần phải đo creatinin huyết trước khi bắt đầu điều trị thuốc cho người bệnh có nghi ngờ hẹp động mạch thận.

Trong phẫu thuật lớn hoặc trong khi gây mê bằng thuốc có tác dụng hạ huyết áp, enalapril có thể ngăn cản tạo angiotensin II, sau khi có giải phóng renin bù trừ dẫn đến hạ huyết áp kịch phát, cần được điều chỉnh bằng tăng thể tích tuần hoàn.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Uống viên hoặc uống ngay tức thì dung dịch pha enalapril maleat; tiêm tĩnh mạch enalaprilat.

Truyền tĩnh mạch chậm, ít nhất trong 5 phút hoặc dung dịch tiêm có thể pha loãng tới 50 ml dung dịch tiêm tĩnh mạch phù hợp.

Liều lượng:

Liều lượng enalapril maleat và enalaprilat phải được điều chỉnh theo dung nạp và đáp ứng của người bệnh.

Liều lượng của 2 thuốc không giống nhau, phải chú ý khi chuyển từ uống sang tiêm tĩnh mạch hoặc ngược lại.

Khi bắt đầu dùng enalapril hoặc enalaprilat, phải chú ý đến nguy cơ giảm huyết áp. Nếu người bệnh đang dùng thuốc lợi tiểu, nên ngừng thuốc lợi tiểu, nếu có thể, 2 - 3 ngày trước khi cho enalapril. Nếu huyết áp không được kiểm soát tốt bằng thuốc ức chế ACE đơn độc, có thể cho lại thuốc lợi tiểu một cách thận trọng. Nếu không thể ngừng được thuốc lợi tiểu ở người bắt đầu uống thuốc ức chế ACE, cho uống một liều 2,5 mg enalapril ở người lớn để xác định mức độ tác dụng giảm huyết áp trong ít nhất 2 giờ và cho tới khi huyết áp ổn định trong ít nhất 1 giờ nữa.

Tăng huyết áp:

Uống: Chưa dùng thuốc lợi tiểu: Người lớn liều thông thường đầu tiên enalapril: 2,5 mg/ngày; Trẻ em: 1 tháng đến 16 tuổi: Enalapril: 0,08 mg/kg ngày 1 lần, tối đa 5 mg.

Điều chỉnh liều tùy theo đáp ứng của người bệnh. Nếu đáp ứng huyết áp không đủ vào cuối khoảng thời gian giữa 2 liều khi uống ngày 1 lần, có thể xem xét tăng liều hoặc chia thuốc làm 2 lần.

Vì giảm huyết áp có thể dần dần, liều lượng enalapril thường được điều chỉnh cách nhau 2 - 4 tuần nếu cần.

Liều duy trì thông thường enalapril ở người lớn: 10 - 40 mg/ngày, uống làm 1 hoặc 2 lần trong ngày.

Liều enalapril vượt quá 0,58 mg/kg hoặc quá 40 mg chưa được nghiên cứu ở trẻ em.

Nếu huyết áp không được kiểm soát tốt bằng enalapril đơn độc, có thể thêm một thuốc lợi tiểu.

Khi bắt đầu liệu pháp uống tiếp theo liệu pháp enalaprilat tĩnh mạnh cho người lớn chưa dùng thuốc lợi tiểu: Liều thông thường enalapril uống ban đầu: 5 mg uống 1 lần mỗi ngày. Điều chỉnh liều nếu cần. Khi bắt đầu liệu pháp uống tiếp theo liệu pháp enalaprilat tĩnh mạnh ở người lớn đang dùng thuốc lợi tiểu, liều ban đầu enalapril khuyến cáo ở người đáp ứng với enalaprilat 0,625 mg cách 6 giờ/lần là 2,5 mg uống 1 lần mỗi ngày và điều chỉnh liều về sau, nếu cần.

Tiêm tĩnh mạch enalaprilat:

Cho người lớn chưa dùng thuốc lợi tiểu hoặc cho người chuyển từ liệu pháp enalapril (chưa dùng thuốc lợi tiểu): Liều enalaprilat tĩnh mạnh ban đầu khuyên cáo là 1,25 mg cách 6 giờ/lần. Huyết áp thường giảm trong vòng 15 phút nhưng đáp ứng tối đa sau liều đầu tiên có thể phải tới 4 giờ sau khi cho thuốc. Tác dụng tối đa của liều thứ 2 và các liều sau có thể vượt tác dụng của liều thứ nhất. Chưa có phác đồ điều trị nào hiệu quả hơn 1,25 mg cho cách nhau 6 giờ/lần. Trong các nghiên cứu ở người tăng huyết áp, enalaprilat không cho quá 48 giờ, nhưng một số công trình khác, đã cho tới 7 ngày. Cho người lớn đang dùng thuốc lợi tiểu nhưng không uống được, liều enalaprilat tĩnh mạnh ban đầu được khuyến cáo: 0,625 mg. Huyết áp thường giảm trong vòng 15 phút. Tuy đa số tác dụng thường rõ trong vòng 1 giờ đầu, tác dụng giảm huyết áp tối đa có thể phải tới 4 giờ sau liều đầu tiên. Nếu huyết áp sau 1 giờ không thỏa đáng, có thể cho 1 liều khác 0,625 mg. Các liều cho thêm 1,25 mg có thể cho cách 6 giờ/lần.

Còn tăng huyết áp ở người lớn: Cần giảm nhanh huyết áp (cấp cứu): Liều enalaprilat tĩnh mạnh: 1,25 - 5 mg lặp lại cách 6 giờ/lần, nếu cần. Mục đích của liệu pháp là làm giảm huyết áp trung bình không quá 25% trong vòng vài phút đến 1 giờ, tiếp theo là giảm thêm nếu ổn định 160/100 tới 110 mmHg trong vòng 2 - 6 giờ sau, tránh giảm quá mức huyết áp có thể thúc đẩy thiếu máu cục bộ ở thận, não, động mạch vành. Nếu huyết áp dung nạp tốt, người bệnh ổn định, có thể làm huyết áp giảm dần về hướng bình thường trong 24 - 48 giờ sau. Đối với người bị phình tách động mạch chủ, phải hạ huyết áp tâm thu dưới 100 mmHg nếu dung nạp được.

Để giảm nhanh huyết áp ở trẻ em (1 - 17 tuổi) bị tăng huyết áp nặng: enalaprilat tĩnh mạnh: 0,05 - 0,1 mg/kg cho 1 liều, tối đa 1 liều 1,25 mg.

Suy tim sung huyết: Điều trị trong bệnh viện vì nguy cơ tụt huyết áp cao.

Liều pháp thuốc úc ché ACE không được bắt đầu cho người giảm huyết áp có nguy cơ bị sốc do tim và đói hối phải tiêm truyền thuốc co mạch; một khi tình trạng bệnh nhân ổn định, phải đánh giá lại tình trạng trước khi dùng thuốc. Người bệnh bị suy tim sung huyết nặng, kèm hoặc không kèm tổn thương thận, phải được giám sát chặt (như chức năng thận, kali huyết) trong 2 tuần đầu liệu pháp enalapril và mỗi khi tăng liều hoặc dùng thêm thuốc lợi tiểu. Dùng liều thấp enalapril ban đầu và giảm liều thuốc lợi tiểu phối hợp có thể giảm nguy cơ giảm huyết áp ban đầu. Tuy vậy, lợi ích huyết động lâu dài của liều enalapril thấp (10 - 20 mg/ngày) trong suy tim chưa được xác định.

Tuy các triệu chứng của suy tim sung huyết có thể được cải thiện trong vòng 48 giờ sau khi bắt đầu dùng thuốc úc ché ACE ở một vài người bệnh, cải thiện này thường không rõ trong vài tuần hoặc tháng sau liệu pháp. Điều trị như vậy có thể làm giảm nguy cơ tiến triển của bệnh ngay cả khi không thấy các triệu chứng cải thiện. Do đó, liều lượng thường được điều chỉnh tới một đích được xác định

trước rõ ràng (như ít nhất 20 mg enalapril hàng ngày) hoặc liều cao nhất dung nạp được, hơn là tùy theo đáp ứng, và liều thường có thể duy trì ở mức độ đó lâu dài.

Để điều trị suy tim sung huyết có triệu chứng, enalapril thường phối hợp với một glycosid cường tim, một thuốc lợi tiểu và một chẹn beta. Liều enalapril bắt đầu phải thấp, rồi điều chỉnh tăng dần lên.

Ở người lớn suy tim, có chức năng thận và nồng độ natri huyết thanh bình thường, liều enalapril thường dùng ban đầu là 2,5 mg ngày uống 1 hoặc 2 lần. Phải theo dõi giám huyết áp.

Liều duy trì thông thường enalapril trong suy tim sung huyết: 5 - 20 mg mỗi ngày, thường chia làm 2 lần. Liều tối đa khuyến cáo: 40 mg mỗi ngày, thường chia làm 2 lần.

Loạn nồng độ trái không triệu chứng:

Người lớn: Liều ban đầu 2,5 mg 2 lần mỗi ngày. Sau đó, điều chỉnh nếu dung nạp được cho tới liều đích hàng ngày: 20 mg chia làm 2 lần.

Điều chỉnh liều trong suy thận:

Uống: Enalapril.

Cl_{cr} trong khoảng 30 - 80 ml/phút: 5 mg/ngày, điều chỉnh lên tới tối đa 40 mg.

$Cl_{cr} < 30$ ml/phút: 2,5 mg/ngày, điều chỉnh cho tới khi kiểm soát được huyết áp

Suy tim kèm Na <130 mEq/lít hoặc creatinin huyết thanh > 1,6 mg/dl: Bắt đầu liều 2,5 mg/ngày, tăng lên 2 lần nếu cần cho tới liều tối đa hàng ngày 40 mg.

Tiêm tĩnh mạch enalaprilat:

$Cl_{cr} > 30$ ml/phút: Bắt đầu bằng 1,25 mg cách 6 giờ/lần và tăng liều dựa trên đáp ứng.

$Cl_{cr} < 30$ ml/phút: Bắt đầu bằng 0,625 mg cách 6 giờ/lần và tăng liều dựa trên đáp ứng.

Thảm phân máu: Thảm phân trung bình (20 - 50%). Liều sau khi thảm phân (0,625 mg tĩnh mạnh, cách 6 giờ/lần) hoặc cho 20 - 25% liều bổ sung sau khi thảm phân. Thanh thải: 62 ml/phút.

Thảm phân màng bụng: Không cần liều bổ sung.

Điều chỉnh liều trong suy gan:

Enalapril thủy phân thành enalaprilat có thể bị chậm, nhưng tác dụng được lý không thay đổi; không cần điều chỉnh.

Tương tác thuốc

Thuốc lợi tiểu và thuốc làm hạ huyết áp: Sử dụng enalapril đồng thời với một số thuốc giãn mạch khác (ví dụ nitrat) hoặc các thuốc gây mê có thể gây hạ huyết áp trầm trọng. Bởi vậy trong trường hợp đó nên theo dõi người bệnh chặt chẽ và điều chỉnh bằng tăng thể tích tuần hoàn (truyền dịch).

Sử dụng enalapril đồng thời với thuốc lợi tiểu đôi khi có thể gây hạ huyết áp quá mức sau khi bắt đầu điều trị với enalapril. Trong trường hợp đó nên ngừng dùng thuốc lợi tiểu hoặc tăng dùng muối lén trước khi bắt đầu điều trị với enalapril.

Sử dụng enalapril đồng thời với các thuốc làm giảm huyết áp gây giải phóng renin (ví dụ thuốc lợi tiểu): Tác dụng hạ huyết áp của enalapril tăng lên bởi các thuốc làm giảm huyết áp gây giải phóng renin có tác dụng chống tăng huyết áp.

Thuốc làm tăng kali huyết: Sử dụng enalapril đồng thời với các thuốc làm tăng kali huyết thanh, ví dụ khi sử dụng đồng thời enalapril với các thuốc lợi niệu giữ kali, các chất bổ sung kali hoặc muối chứa kali, có thể gây tăng kali huyết thanh, đặc biệt ở người suy thận, do đó nên theo dõi người bệnh chặt chẽ và thường xuyên theo dõi nồng độ kali huyết.

Lithi: Sử dụng enalapril đồng thời với lithi có thể làm tăng nồng độ lithi huyết dẫn đến nhiễm độc lithi.

Thuốc chống viêm không steroid: Sử dụng enalapril đồng thời với các thuốc chống viêm không steroid (NSAID) có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của enalapril, đôi khi dẫn đến giảm cấp chúc năng thận. Tuy nhiên, mỗi thuốc riêng lẻ cũng có thể gây tác dụng này. Ngoài ra, aspirin và các thuốc chống viêm không steroid khác cũng có thể làm giảm tác dụng huyết động (chống suy tim) của các thuốc ức chế ACE. Aspirin và các thuốc NSAID khác đã tương tác với các cơ chế bù về huyết động trong suy tim hơn là tương tác với bản thân thuốc ức chế ACE. Nghiên cứu ở một số trung tâm cho thấy phối hợp thuốc ức chế ACE với một NSAID (thí dụ aspirin liều đơn 350 mg) cho người bệnh suy tim sung huyết đã làm giảm tác dụng tốt về huyết động của thuốc ức chế ACE và làm giảm tác dụng tốt của các thuốc này về tử vong và bệnh lý tim mạch. Người bệnh suy tim cần điều trị lâu dài nên tránh phối hợp thuốc ức chế ACE với aspirin và có thể thay thế aspirin bằng một thuốc ức chế ngưng tập tiểu cầu khác (thí dụ như clopidogel, ticlopidin). Các dữ liệu hiện có chưa đủ để khuyến cáo thay đổi dùng aspirin.

Thuốc tránh thai: Sử dụng enalapril đồng thời với các thuốc uống tránh thai gây tăng nguy cơ tổn thương mạch và khó kiểm soát huyết áp.

Các thuốc khác: Sử dụng enalapril đồng thời với các thuốc chẹn beta-adrenergic, methyldopa, các nitrat, thuốc chẹn calci, hydralazin, prazosin, và digoxin không cho thấy tác dụng phụ có ý nghĩa lâm sàng.

Enalapril có thể làm giảm nồng độ glucose huyết lúc đói ở người không bị đái tháo đường và có thể gây hạ glucose huyết ở người đái tháo đường đã được kiểm soát bằng insulin hoặc thuốc uống chống đái tháo đường. Cần nghiên cứu thêm về tác dụng giảm glucose huyết của enalapril.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản enalapril trong những bao bì kín, ở nơi khô và nhiệt độ dưới 30 °C. Tránh ám. Tránh dùng dung dịch uống pha ngay vì thuốc không đủ ổn định trong dung dịch. Sau khi pha loãng với dung dịch dextrose 5%, dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dextrose 5% trong dung dịch Ringer lactat, dung dịch thuốc ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng.

Tương kỵ

Dung dịch tiêm enalaprinat tương kỵ vật lý với amphotericin B và phenytoin natri.

Quá liều và xử trí

Tài liệu về quá liều của enalapril ở người còn hạn chế. Đặc điểm nổi bật của quá liều enalapril là hạ huyết áp nặng. Khi quá liều xảy ra, nên ngừng điều trị bằng enalapril và theo dõi người bệnh chặt chẽ, áp dụng các biện pháp điều trị triệu chứng và hỗ trợ như gây nôn, rửa dạ dày, truyền tĩnh mạch huyết tương và natri clorid để duy trì huyết áp và điều trị mất cân bằng điện giải. Thảm tách máu có thể loại enalapril khỏi tuần hoàn.

Thông tin qui chế

Enalapril 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

Aginaril; Anelipra; Angonic; Auspril; Benalapril; Bidinatec; BQL 5; Cardicare; Cardigix; Cerepril; Daewoong Beartec; Donyd; DS-Pro Tab; Ednyt; ENA+HCT-Denk; Ena-Denk; Enafra; EnaHexal; EnaHexal; Enalatec; Enam; Enamigal; Enap; Enapanil Tab.; Enarenal; Enaril; Enaritab; Enassel; Encardil; Engipril; Engyst; Enphytil; Erilcar; Evatos; Glenamate-5; Gygaril; Hasitec; Hecavas; High-Pril; Invoril; Korantrec; Kuhnplex Tab.; Maxipril;

Medcardil; Meyerlapril; Nalapran; NDC-Enalapril; Nuril-10; Orcadex; Pasapil; Phocodex; Renapril; Renatab; Reniate; Renitec; Rioplaril; Savi Laprol; Shinapril; SP Enalapril; Synenal; Tpenatec; TV-Enalapril; Vinlaryl.

ENOXAPARIN NATRI

Tên chung quốc tế: Enoxaparin sodium.

Mã ATC: B01AB05.

Loại thuốc: Thuốc chống đông máu (thuốc chống huyết khối).

Dạng thuốc và hàm lượng

Exoxaparin natri có hoạt tính kháng yếu tố Xa xấp xỉ 100 đvqt/mg tính theo tiêu chuẩn quy chiếu lần thứ nhất của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) về heparin khối lượng phân tử thấp.

Exoxaparin natri tiêm dưới da:

Bom tiêm nắp sẵn (không có chất bảo quản): 20 mg/0,2 ml, 30 mg/0,3 ml, 40 mg/0,4 ml.

Bom tiêm khắc ngăn nắp sẵn (không có chất bảo quản): 60 mg/0,6 ml, 80 mg/0,8 ml, 100 mg/1 ml, 120 mg/0,8 ml, 150 mg/1 ml.

Lọ thuốc tiêm đa liều (có chứa benzyl alcol): 300 mg/3 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Exoxaparin natri là một heparin có khối lượng phân tử thấp, khoảng 1/3 khối lượng phân tử của heparin thông thường (chưa phân đoạn) (4 500/12 000 daltons) có tác dụng chống đông máu, được chế tạo từ heparin niêm mạc ruột lợn bằng cách giảm khối lượng phân tử trong môi trường kiềm hợp chất ester benzyl của heparin. Thuốc làm tăng tác dụng đối với kháng thrombin III, nhưng khác với heparin không phân đoạn, có tỷ lệ hoạt tính kháng Xa (chống huyết khối) trên hoạt tính kháng IIa (chống thrombin) là 1 : 1; exoxaparin có đặc điểm là có hoạt tính kháng Xa cao và hoạt tính kháng IIa (kháng thrombin) thấp. Tỷ lệ giữa hai hoạt tính này khoảng 3,3 - 5,3. Exoxaparin có tác dụng chống huyết khối tương đương với heparin không phân đoạn, nhưng lại ít có nguy cơ gây chảy máu hơn.

Với liều dự phòng, exoxaparin không gây biến động nhiều về thời gian cephalin-kaolin (APTT). Với liều điều trị, ở thời điểm có tác dụng cao nhất, thời gian cephalin-kaolin có thể kéo dài gấp 1,5 - 2 lần thời gian chúng. Sự kéo dài này là phản ánh hoạt tính kháng thrombin còn tồn dư. Thuốc ít ức chế ngưng tập tiểu hàn heparin không phân đoạn.

Dược động học

Sau khi tiêm dưới da, thuốc hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn, đạt sinh khả dụng gần 100%. Thể tích phân bố khoảng 4,3 lít (dựa trên hoạt tính kháng Xa). Thuốc chuyển hóa ở gan bằng quá trình khử sulfat và phân tách thành những mảnh có khối lượng phân tử nhỏ hơn (ít hoạt tính). Exoxaparin không liên kết với các protein liên kết heparin. Nửa đời thải trừ trong huyết tương, dựa trên hoạt tính kháng yếu tố Xa là từ 4,5 đến 7 giờ dài hơn 2 - 4 lần so với heparin thông thường và không phụ thuộc vào liều và có thể kéo dài khi bị suy thận mạn tính nặng. Ở người cao tuổi, chức năng thận có thể giảm, đào thải thuốc có thể chậm, nhưng những thay đổi này không làm thay đổi liều và lạm tiêm thuốc khi chức năng thận bị suy nhẹ. Cần phải đánh giá chức năng thận ở người trên 75 tuổi trước khi dùng thuốc. Thời gian đạt đỉnh tác dụng sau khi tiêm dưới da là khoảng 3 - 5 giờ. Tác dụng kéo dài khoảng 24 giờ. Thuốc đào thải chủ yếu qua thận. Exoxaparin đào thải trong nước tiểu (40% liều; 10% dưới dạng mảnh hoạt tính).

So sánh với heparin thông thường (không phân đoạn), exoxaparin có sinh khả dụng lớn hơn (dựa vào hoạt tính kháng yếu tố Xa) sau

khi tiêm dưới da, và nửa đời thải trừ dài hơn và có thể tiên đoán được đáp ứng chống đông máu, nên cách dùng enoxaparin cũng đơn giản hơn không cần giám sát bằng xét nghiệm và cho tiêm trong ngày cũng thưa hơn.

Khối lượng phân tử, được động học, hoạt tính *in vitro* và *in vivo* khác nhau giữa enoxaparin và heparin thông thường và các heparin có khối lượng phân tử thấp khác, nên không thể dùng thay thế cho nhau trên cơ sở đơn vị với đơn vị (hoặc mg/mg) được.

Chỉ định

Dự phòng huyết khối tắc tĩnh mạch trong phẫu thuật có nguy cơ vừa hoặc cao (phẫu thuật thay khớp háng, đầu gối, phẫu thuật bụng ở người trên 40 tuổi, béo phì), trong nội khoa (người bệnh phải nằm bất động lâu do bệnh kéo dài).

Dự phòng đông máu trong tuần hoàn ngoài cơ thể khi thẩm phân máu lâu ≤ 4 giờ.

Dự phòng huyết khối tắc tĩnh mạch sâu trên người bệnh có nguy cơ như suy tim độ III hay IV, suy hô hấp cấp, đợt nhiễm khuẩn cấp hay thấp khớp cấp có nguy cơ huyết khối tắc tĩnh mạch.

Điều trị huyết khối tắc tĩnh mạch sâu đã có.

Điều trị đau thắt ngực không ổn định và nhồi máu cơ tim không có sóng Q ở giai đoạn cấp, phối hợp với aspirin.

Điều trị nhồi máu cơ tim ST chênh cao cấp tính.

Chống chỉ định

Quá mẫn với enoxaparin, heparin hay các chế phẩm được chiết xuất từ động vật; quá mẫn với cồn benzylic (chỉ khi dùng lọ tiêm đa liều).

Tiền sử giảm tiêu cầu do heparin các loại.

Chảy máu hay có nguy cơ chảy máu do rối loạn đông máu, chấn thương.

Không được tiêm bắp.

Không dùng cho trẻ em dưới 3 tuổi lọ thuốc tiêm 300 mg/3 ml do có cồn benzylic.

Suy thận nặng ($Cl_{cr} < 30 \text{ ml/phút}$) trừ khi thẩm phân. Trường hợp này, thay bằng heparin không phân đoạn.

Khi điều trị bằng heparin khối lượng phân tử thấp, không gây tê ngoài màng cứng hay túy sống hoặc chọc dò túy sống do nguy cơ máu tụ trong óng túy với hệ quả nghiêm trọng.

Thận trọng

Có thể xảy ra mẫn cảm chéo khi đã bị mẫn cảm với heparin thông thường.

Không trộn lẫn với thuốc tiêm, tiêm truyền khác.

Thận trọng khi dùng cho người bệnh mới gây tê hoặc gây tê trước trực não - túy (gây tê ngoài màng cứng hoặc túy sống) vì có nguy cơ tụ máu ngoài màng cứng hoặc trong túy sống dẫn đến liệt kéo dài hoặc vĩnh viễn. Cần cân nhắc nguy cơ so với lợi ích trước khi gây tê trực não - túy; nguy cơ này tăng lên khi dùng đồng thời với những thuốc có tác dụng cầm máu như các thuốc chống viêm không steroid hoặc khi dùng cathete ngoài màng cứng để lai trong cơ thể để làm giảm đau, khi chọc túy sống hoặc chọc lặp lại ngoài màng cứng hoặc chọc gây tổn thương hoặc người bệnh có tiền sử phẫu thuật cột sống hoặc bị biến dạng cột sống. Phải giám sát chặt chẽ tình trạng chảy máu nếu dùng enoxaparin trong khi hoặc ngay sau khi chọc vào vùng thắt lung để chẩn đoán, gây tê ngoài màng cứng hoặc gây tê túy sống.

Dùng enoxaparin cho người mang van tim nhân tạo chưa được nghiên cứu đầy đủ. Ngày nay nhà sản xuất cho rằng nếu dùng enoxaparin cho phụ nữ mang thai có van tim nhân tạo, phải giám sát thường xuyên nồng độ đỉnh và đáy của kháng yếu tố Xa và có thể cần thiết phải điều chỉnh liều để duy trì nồng độ kháng yếu tố Xa 0,7 - 1,2 đơn vị/ml 4 giờ sau khi dùng thuốc. Không được dùng enoxaparin trừ phi nồng độ kháng yếu tố Xa được giám sát 4 - 6

giờ sau khi dùng thuốc. Không được dùng thay thế (đơn vị với đơn vị) với heparin hoặc bất cứ các heparin khác có khối lượng phân tử thấp. Sử dụng thận trọng ở người có tiền sử giảm tiêu cầu do heparin. Theo dõi chặt chẽ người bệnh về các dấu hiệu hoặc triệu chứng chảy máu.

Rất thận trọng khi dùng trên người có nguy cơ chảy máu như viêm màng trong tim do vi khuẩn, bệnh ứa chảy máu, rối loạn chảy máu bẩm sinh hay mắc phái, người bệnh bị huyết áp cao không kiểm soát được, các bệnh đường tiêu hóa loạn sản mạch hoặc mới bị loét đường tiêu hóa, có bệnh sỏi quy xuất huyết, bị đái tháo đường đã tồn thương võng mạc, người mới phẫu thuật não, tùy sống và nhãn khoa, người đang dùng thuốc ức chế tiêu cầu và/hoặc đang dùng các thuốc chống đông máu dạng uống, người giảm tiêu cầu hoặc rối loạn chức năng tiêu cầu, người bị bệnh gan nặng.

Người cao tuổi và người bị suy thận thái trừ thuốc chậm.

Cần hiệu chỉnh liều và theo dõi cẩn thận đối với người nhẹ cân (nữ < 45 kg, nam < 57 kg vì có thể có nguy cơ chảy máu cao hơn với liều dự phòng) hay suy thận ($Cl_{cr} < 30 \text{ ml/phút}$); ví dụ, bô liều tiêm tĩnh mạch tổng liều một lần ở người bệnh nhồi máu cơ tim ST chênh cao từ 75 tuổi trở lên.

Vì lọ thuốc tiêm đa liều có chứa cồn benzylic nên phải dùng thận trọng ở người mang thai. Ở trẻ sơ sinh, cồn benzylic liều cao (> 100 mg/kg/ngày) đã gây độc tính tử vong (hội chứng thở hổn hển).

Theo dõi xét nghiệm: Vì có nguy cơ giảm tiêu cầu nặng, đôi khi gây huyết khối do heparin (nhưng ít hơn do heparin khối lượng phân tử thấp), nên cần phải theo dõi số lượng tiêu cầu. Cần theo dõi tăng kali huyết, có thể tăng kali huyết do ức chế sản sinh aldosteron. Nếu dùng liều dự phòng, theo đúng liều hướng dẫn, không cần phải theo dõi xét nghiệm.

Kiểm tra trị giá kháng yếu tố Xa 6 giờ/lần trong 2 ngày để hiệu chỉnh liều chỉ khi cần thiết.

Thời kỳ mang thai

Enoxaparin không qua nhau thai.

Bản thân sự mang thai đã làm tăng nguy cơ huyết khối tắc mạch, nguy cơ này càng tăng lên ở phụ nữ mang thai có tiền sử bị huyết khối tắc mạch. Ở một số bệnh cảnh mang thai có nguy cơ cao bị tác dụng phụ của thuốc bao gồm bệnh ứa chảy máu mắc phái hoặc di truyền và đang dùng van tim nhân tạo cơ học. Nên thường xuyên theo dõi nồng độ kháng yếu tố Xa và điều chỉnh liều lượng enoxaparin natri ở phụ nữ mang thai đang dùng van tim nhân tạo cơ học để đảm bảo có tác dụng chống đông ổn định.

Tất cả người bệnh dùng thuốc chống đông như enoxaparin, kể cả phụ nữ mang thai đều có nguy cơ bị chảy máu. Xuất huyết có thể xảy ra ở bất cứ vị trí nào và có thể dẫn tới tử vong người mẹ và/hoặc thai nhi. Phụ nữ mang thai dùng enoxaparin cần phải được theo dõi cẩn thận về dấu hiệu và triệu chứng chảy máu hoặc chống đông máu quá mức. Cần phải đặc biệt xem xét sử dụng một chất chống đông tác dụng thấp hơn khi sắp đến ngày sinh. Cần phải báo cho người mang thai biết về nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi và người mẹ nếu dùng enoxaparin trong khi mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không có chống chỉ định dùng enoxaparin ở người mẹ đang cho con bú, vì thuốc không chắc có thể hấp thu được ở hệ tiêu hóa của trẻ đang bú. Tuy nhiên vẫn phải dùng thận trọng cho các bà mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Chảy máu nặng xuất hiện chủ yếu khi có các yếu tố nguy cơ kết hợp (tổn thương thực thể dễ chảy máu; phối hợp một số thuốc như acid acetyl salicylic liều chống đau..., tuổi cao, suy thận, nhẹ cân), hoặc không tuân thủ cách điều trị được khuyến cáo, nhất là về thời

gian điều trị và điều chỉnh liều theo cân nặng cơ thể. Trong thử nghiệm lâm sàng phẫu thuật thay thế khớp háng, chảy máu nặng xảy ra ở 4% người bệnh dùng enoxaparin so với 6% người bệnh dùng heparin không phân đoạn.

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Máu: Chảy máu nặng (khi có các yếu tố nguy cơ kết hợp bao gồm chảy máu nội sọ, chảy máu sau màng bụng, chảy máu trong mắt, tỉ lệ thay đổi theo chỉ định/quần thể, giảm tiêu cầu nhẹ và sóm, thiếu máu).

TKTW: Sốt, đau, lẩn.

Da: Ban đỏ, thâm tím.

Tiêu hóa: Nôn, tiêu chảy.

Gan: Tăng ALT, tăng AST.

Tại chỗ: Máu tụ tại chỗ tiêm, phản ứng tại chỗ (kích ứng, đau, bầm máu, ban đỏ).

Thận: Huyết niệu.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu tụ trong cột sống (khi dùng enoxaparin cùng với gây tê tủy sống).

Giảm tiêu cầu do miễn dịch dị ứng (hiếm hơn nhưng nặng hơn nhiều và có thể gây huyết khối).

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Biểu hiện dị ứng ở da hoặc toàn thân: Đám chàm, vết đốm ngứa ban đỏ, ngứa, mày đay, ban mụn nước giập, ban xuất huyết, viêm mạch da (quá mẫn).

Hoại tử da ở vị trí tiêm.

Tăng nhất thời transaminase.

Tăng kali huyết, tăng lipid huyết, tăng triglycerid huyết.

Loãng xương khi dùng kéo dài.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Chảy máu nặng chủ yếu là do kết hợp các nguy cơ và không tuân thủ cách điều trị đã được khuyến cáo. Cần phải chỉ định đúng và tuân theo các chỉ dẫn đã được khuyến cáo. Nếu thấy giảm tiêu cầu ở bất cứ mức độ nào, cần phải tiếp tục theo dõi tiêu cầu. Nếu thấy giảm tiêu cầu dưới 100 000/mm³, phải ngừng thuốc ngay.

Nếu chảy máu nặng, có thể dùng protamin sulfat (xem Quá liều và xử trí).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Liều lượng của enoxaparin và heparin thông thường hoặc các heparin trọng lượng phân tử thấp khác không thể thay thế cho nhau trên cơ sở đơn vị với đơn vị mg với mg.

Enoxaparin tiêm dưới da (trừ chỉ định trong thẩm phán máu).

Không tiêm bắp. Không đẩy không khí trong bơm tiêm ra ngoài (để tránh mất thuốc). Tiêm ở tư thế người bệnh nằm, vào vùng trước - bên và sau - bên trái và phải thành bụng. Phải tiêm thẳng góc (không tiêm ngang) vào nếp gấp da, ngập chiều dài của kim trong suốt khi bơm thuốc. Mỗi lần tiêm, phải đổi vị trí.

Liều lượng:

Dự phòng huyết khối tĩnh mạch

Trong dự phòng huyết khối tĩnh mạch trong các thủ thuật ngoại khoa, enoxaparin được dùng trong 7 - 10 ngày hoặc cho tới khi người bệnh đi lại được.

Với nguy cơ từ nhẹ đến vừa, tiêm 20 mg (2 000 dvqt) ngày 1 lần. Liều đầu tiên tiêm trước khi mổ 2 giờ.

Với người bệnh có nguy cơ cao, như người bệnh đang chịu phẫu thuật chỉnh hình, phải tăng liều lên là 40 mg (4 000 dvqt), ngày 1 lần; liều ban đầu tiêm trước khi mổ 12 giờ. Một cách khác, dùng liều 30 mg (3 000 dvqt) tiêm dưới da, hai lần mỗi ngày, tiêm lần đầu sau mổ trong vòng 12 đến 24 giờ. Sau phẫu thuật khớp háng,

khớp gối, có thể tiếp tục tiêm enoxaparin với liều 40 mg (4 000 dvqt), ngày 1 lần trong 3 tuần tiếp theo.

Để dự phòng huyết khối tĩnh mạch ở người bệnh nội khoa phải nằm bất động, dùng liều 40 mg (4 000 dvqt), ngày 1 lần trong ít nhất 6 ngày; việc điều trị phải tiếp tục cho đến khi người bệnh đi lại hoàn toàn, tối đa 14 ngày.

Điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu

Để điều trị huyết khối tĩnh mạch sâu, enoxaparin được tiêm dưới da với liều 1 mg/kg (100 dvqt/kg), cứ 12 giờ một lần hoặc 1,5 mg/kg (150 dvqt/kg), ngày 1 lần, trong ít nhất 5 ngày hoặc cho tới khi dùng thuốc chống đông uống (ở người bệnh mang thai, phải tính liều theo thể trọng lúc bắt đầu mang thai).

Dự phòng đông máu trong tuần hoàn ngoài cơ thể

Để dự phòng đông máu trong tuần hoàn ngoài cơ thể trong quá trình thẩm phân máu, tiêm vào đường động mạch của hệ thống 1 mg/kg (100 dvqt/kg) enoxaparin khi bắt đầu thẩm phân. Tác dụng của liều này thường đủ cho một buổi 4 giờ thẩm phân. Có thể cho thêm một liều 0,5 - 1 mg (50 - 100 dvqt/kg) nếu cần. Với người có nguy cơ chảy máu cao, giảm xuống còn 1/2 hoặc 3/4 liều.

Điều trị đau thắt ngực không ổn định và nhồi máu cơ tim không có sóng Q

Để chăm sóc người bệnh đau thắt ngực không ổn định và nhồi máu cơ tim không có sóng Q, dùng liều 1 mg/kg (100 dvqt/kg), tiêm dưới da cứ 12 giờ một lần. Điều trị thường kéo dài 2 - 8 ngày và kèm với aspirin liều thấp (100 - 325 mg, ngày 1 lần).

Điều trị nhồi máu cơ tim ST chênh cao cấp tính

Để điều trị nhồi máu cơ tim ST chênh cao cấp tính, liều enoxaparin khởi đầu là tiêm tĩnh mạch 30 mg (3 000 dvqt) với một liều tiêm dưới da 1 mg/kg (100 dvqt/kg) tiêm cùng một lúc. Các liều tiếp theo tiêm dưới da 1 mg/kg (100 dvqt/kg), cứ 12 giờ một lần trong 8 ngày hoặc cho đến khi ra viện. Hai liều tiêm dưới da đầu tiên mỗi liều không được quá 100 mg (10 000 đơn vị). Đối với người bệnh đang trải qua can thiệp động mạch vành qua da, phải cho thêm một liều tiêm tĩnh mạch 300 microgam/kg (30 dvqt/kg) vào lúc làm thủ thuật nếu liều tiêm dưới da cuối cùng đã cho trước đó quá 8 giờ. Đối với người bệnh trên 75 tuổi bị nhồi máu cơ tim cấp, chỉ được cho liều tiêm dưới da; liều khuyến cáo là 750 microgam/kg (75 dvqt/kg), cứ 12 giờ một lần, với hai liều tiêm dưới da đầu tiên mỗi liều không quá 75 mg (7 500 dvqt). Duy trì: Sau 2 liều đầu tiên, cho tiêm dưới da 750 microgam/kg cách nhau 12 giờ.

Liều dùng trong suy thận

Cần cẩn thận theo dõi khi dùng enoxaparin cho người bị suy thận nhẹ và vừa. Cần phải giảm liều ở người bị suy thận nặng ($\text{Cl}_{\text{cr}} < 30 \text{ ml/phút}$), liều giảm khoảng 50%.

Liều dùng cho người nhẹ cân (nữ < 45 kg, nam < 57 kg): Có thể phải giảm liều, phải giám sát chặt các biểu hiện xuất hiện. Liều dùng cho người béo phì: Liều phải dựa vào cân nặng hiện có. Nồng độ kháng yếu tố Xa tăng gấp xi theo liều enoxaparin dựa trên cân nặng tới 144 kg.

Đối với phụ nữ mang thai có van tim nhân tạo: Phải dùng nồng độ kháng yếu tố Xa để giám sát tác dụng chống đông máu của enoxaparin và phải điều chỉnh liều enoxaparin khi cần. Liều phải được điều chỉnh để duy trì nồng độ kháng yếu tố Xa 0,7 - 1,2 đơn vị/ml 4 giờ sau khi cho enoxaparin.

Liều dùng cho trẻ em: Độ an toàn và liều lượng của enoxaparin cho trẻ em chưa được xác định.

Số lượng trẻ nhỏ và trẻ em dùng thuốc chống đông để điều trị huyết khối tĩnh mạch ngày càng tăng. Một số ít công trình nghiên cứu có đối chứng đã tiến hành ở nhóm tuổi này và nói chung các khuyến cáo đối với liều pháp này đã được sửa cho phù hợp từ những chỉ dẫn sử dụng cho người lớn. Các heparin khói lượng phân

tử thấp có thể có một số lợi thế ở trẻ em. Đã dùng enoxaparin để dự phòng huyết khối tắc mạch ở trẻ em kể cả trẻ sơ sinh và để điều trị huyết khối tắc mạch ở trẻ em kể cả trẻ sơ sinh và trẻ sinh thiếu tháng. Các trẻ nhỏ tuổi (đặc biệt là trẻ sơ sinh) có thể cần cho liều cao hơn trẻ lớn tuổi.

Điều trị huyết khối cho trẻ em (tiêm dưới da):

Trẻ sơ sinh: 1,5 - 2 mg/kg, ngày 2 lần.

Trẻ 1 - 2 tháng tuổi: 1,5 mg/kg, ngày 2 lần.

Trẻ 2 tháng - 18 tuổi: 1 mg/kg, ngày 2 lần.

Dự phòng huyết khối cho trẻ em (tiêm dưới da):

Trẻ sơ sinh: 750 microgam/kg, ngày 2 lần.

Trẻ 1 - 2 tháng tuổi: 750 microgam/kg, ngày 2 lần.

Trẻ 2 tháng - 18 tuổi: 500 microgam/kg, ngày 2 lần. Tối đa: 40 mg/ngày.

Tương tác thuốc

Một số thuốc hay nhóm thuốc khi dùng đồng thời, có yếu tố nguy cơ phối hợp, có thể tạo thuận lợi cho sự xuất hiện tăng kali huyết: muối kali, thuốc lợi tiểu giữ kali, thuốc ức chế enzym chuyên, thuốc ức chế angiotensin II, NSAID, các heparin, ciclosporin, tacrolimus và trimethoprim.

Có tương tác được động học tiềm ẩn (tăng nguy cơ chảy máu) khi dùng phối hợp enoxaparin với các thuốc ức chế đông máu như thuốc chống đông, các thuốc ức chế ngưng tập tiểu cầu (ví dụ, các salicylat, dipyridamol, sulfapyridine, NSAID), thuốc tiêm dextran 40 (tăng ức chế chức năng của tiểu cầu). Nhà sản xuất khuyến cáo ngừng sử dụng những thuốc này trước khi bắt đầu sử dụng liệu pháp enoxaparin, vì dùng đồng thời có thể tăng nguy cơ xuất huyết. Nếu đã xem xét cần nhắc thấy việc dùng enoxaparin đồng thời với các thuốc có tác dụng đền cầm máu là cần thiết thì phải theo dõi cẩn thận về lâm sàng và xét nghiệm.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở 15 - 25 °C nguyên trong bao bì của nhà sản xuất. Không được để đông lạnh.

Phải dùng ngay khi đã lấy ra khỏi vi đựng bom tiêm nắp sẵn.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Chủ yếu chảy máu nặng.

Xử trí: Nếu xuất huyết nặng do tiêm dưới da quá liều, có thể chỉ định dùng protamin sulfate, nhưng cần chú ý những điểm sau:

Hiệu quả thấp hơn nhiều so với quá liều do heparin thông thường (không phân đoạn).

Do tác dụng phụ (giảm huyết áp nặng và đặc biệt sốc phản vệ) của protamin sulfate, nên cần phải cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ trước khi dùng thuốc.

Để trung hòa phần lớn tác dụng của enoxaparin sau khi dùng quá liều, tiêm tĩnh mạch chậm protamin sulfate (dung dịch 1%). Liều lượng phụ thuộc vào liều heparin khởi lượng phân tử thấp đã tiêm, thời gian kể từ khi tiêm thuốc và các xét nghiệm đông máu. Liều protamin sulfate để trung hòa phải bằng liều enoxaparin natri đã tiêm nếu đã dùng thuốc này trong 8 giờ trước đó (tức là phải cho 1 mg protamin sulfate để trung hòa 1 mg enoxaparin). Nếu đã dùng enoxaparin quá 8 giờ trước đó, có thể cho truyền 0,5 mg protamin sulfate đối với 1 mg enoxaparin natri đã dùng. Nếu thời gian hoạt hóa từng phần thromboplastin do được sau lần truyền protamin sulfate lâu nhất 2 - 4 giờ vẫn kéo dài, thì có thể cho liều thứ hai 0,5 mg protamin sulfate cho 1 mg enoxaparin đã dùng. Nếu đã dùng enoxaparin quá 12 giờ có thể không cần sử dụng protamin sulfate. Tuy nhiên ngay cả sau những liều protamin sulfate cao hơn, thời gian hoạt hóa từng phần thromboplastin vẫn có thể kéo dài hơn trường hợp sau khi điều trị quá liều của heparin thông thường không phân đoạn, vì hoạt tính kháng yếu tố Xa không bao giờ trung hòa được

hoàn toàn. Dùng protamin sulfate để xử lý quá liều enoxaparin chỉ trung hòa tối đa được khoảng 60% hoạt tính kháng yếu tố Xa.

Có thể cần phải chia nhỏ tổng liều đã tính cho protamin thành 2 - 4 liều, chia đều trong 24 giờ.

Dùng protamin sulfate có thể gây hạ huyết áp nặng và phản ứng phản vệ. Vì các phản ứng gây tử vong, thường giống với phản vệ, đã thấy xảy ra với protamin sulfate cho nên chỉ được cho dùng khi kỹ thuật hồi sức và xử lý sốc phản vệ đã được chuẩn bị sẵn sàng.

Thông tin quy chế

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

Tên thương mại

Enoxaplen; Troynoxa-60.

ENTECAVIR

Tên chung quốc tế: Entecavir.

Mã ATC: J05AF10.

Loại thuốc: Thuốc kháng retrovirus, có tác dụng chống virus viêm gan B ở người (HBV).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên bao phim: 0,5 mg và 1 mg.

Dung dịch uống (pha sẵn để dùng): 0,05 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Entecavir là một thuốc tổng hợp tương tự nucleosid purin dẫn xuất từ guanin có hoạt tính kháng virus viêm gan B ở người (HBV). Thuốc được các enzym trong tế bào phosphoryl hóa để tạo thành một chất chuyển hóa có hoạt tính, là entecavir triphosphat. Bằng cách cạnh tranh với cơ chất tự nhiên deoxyguanosin triphosphat, entecavir triphosphat ức chế DNA polymerase (enzym phiên mã ngược) của virus viêm gan B ở người, do đó đã ngăn chặn được mọi giai đoạn hoạt tính của enzym.

Phổ tác dụng: Entecavir có hoạt tính *in vitro* và *in vivo* chống lại HBV, bao gồm cả một số chủng HBV kháng lamivudin. Thuốc cũng có tác dụng hạn chế *in vitro* chống một số virus ở người, bao gồm virus *Herpes simplex* typ 1 và 2 (HSV-1 và HSV-2), virus *Varicella zoster* và *cytomegalovirus* nhưng thuốc không chứng tỏ có hiệu quả trong lâm sàng. Entecavir có một vài tác dụng đối với HIV-1 (nồng độ entecavir cần thiết để ức chế virus sao chép khoảng 50% [EC_{50}] đối với HIV-1 dao động từ 0,026 tới lớn hơn 10 microM).

Kháng thuốc: Khi điều trị lâu dài ở một số người bệnh, một số chứng cứ cho thấy HBV chậm giảm nhẹ cảm với entecavir. Ở người bệnh từ trước chưa dùng thuốc nucleosid, cho dùng entecavir tới 96 tuần, virus trở lại gây bệnh nặng lên do kháng thuốc xảy ra dưới 1% người bệnh. Ở người bệnh kháng lamivudin, virus bùng phát trở lại do kháng entecavir xảy ra ở 1% người bệnh sau năm đầu điều trị và ở 9% người bệnh trong năm thứ hai điều trị.

Kháng entecavir xảy ra trong quá trình 2 bước, ban đầu là đột biến M204V/I tiếp theo là thay thế amino-acid ở rtI169, rtT184, stS202, hoặc rtM250.

Đã có kháng chéo giữa một số thuốc tương tự nucleosid có tác dụng chống HBV. HBV kháng lamivudin và kháng telbivudin đã thấy giảm nhẹ cảm với entecavir *in vitro*. HBV kháng adenofir cũng thay đổi nhẹ cảm với entecavir đã thấy *in vitro*. HBV phân lập từ người bệnh kháng lamivudin và thất bại với liệu pháp entecavir vẫn nhẹ cảm với adenofir. Entecavir ức chế virus viêm gan B, ức chế cả các chủng virus viêm gan B kháng lamivudin và adefovir.

Dược động học:

Hấp thu: Entecavir hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa sau khi uống. Nồng độ đỉnh đạt được trong vòng 30 đến 90 phút sau khi uống một liều và đạt được nồng độ ổn định sau 6 đến 10 ngày điều trị. Ở người khỏe mạnh, khi uống liều 0,5 mg, C_{max} đạt khoảng 4,2 nanogram/ml, uống liều 1 mg, C_{max} đạt khoảng 8,2 nanogram/ml. Với một liều trong 1 ngày, nửa đời trong huyết thanh khoảng 24 giờ. Thức ăn làm chậm và giảm hấp thu. Phải uống entecavir lúc đói (ít nhất 2 giờ sau hoặc 2 giờ trước bữa ăn).

Phân bố: Dựa trên dược động học của entecavir, thể tích phân bố biểu kiến vượt toàn bộ nước cơ thể, cho thấy entecavir phân bố rộng rãi trong các mô. Sinh khả dụng của thuốc viên bằng sinh khả dụng của dung dịch uống nên hai thuốc có thể thay thế nhau. Entecavir gắn vào protein huyết tương khoảng 13% *in vitro*. Chuyển hóa và đào thải: Entecavir không bị hệ thống cytochrome P₄₅₀ chuyển hóa. Thuốc đào thải chủ yếu qua thận nhờ lọc cầu thận và tiết tích cực qua ống thận. Nửa đời đào thải cuối là 128 - 149 giờ. Một lượng nhỏ các chất liên hợp glucuronid và sulfat được tạo thành. Thảm phân máu có thể loại bỏ được một phần entecavir. Các liệu pháp hiện có để điều trị nhiễm HBV mạn tính (như entecavir, adefovir, lamivudin, telbivudin, tenofovir, interferon alfa, peginterferon alfa) chưa điều trị triệt căn được HBV mà chỉ có tác dụng ức chế sự phát triển của virus. Do đó, quyết định thời gian thích hợp để bắt đầu điều trị phải dựa vào tuổi của người bệnh, mức độ tổn thương gan, khả năng đáp ứng với điều trị, khả năng xuất hiện chủng HBV kháng thuốc, khả năng các tác dụng phụ, biến chứng và nồng độ DNA-HBV trong huyết thanh. Mục đích lâu dài của điều trị là để ngăn chặn xơ gan, suy gan, và carcinom tế bào gan.

Chỉ định

Điều trị nhiễm virus viêm gan B (HBV) mạn tính ở người lớn và trẻ em từ 16 tuổi trở lên có chứng cứ HBV tích cực sao chép tăng cao DNA-HBV trong máu và tăng dai dẳng nồng độ aminotransferase huyết thanh (ALT hoặc AST) hoặc có chứng cứ mô học về bệnh gan đang hoạt động. Chỉ định này là dựa vào đáp ứng về mô học, virus học, sinh hóa, huyết thanh học ở người lớn và trẻ em từ 16 tuổi trở lên trước đây chưa dùng thuốc kháng virus nucleosid và ở người lớn có HBV kháng lamivudin đồng thời có HBeAg - dương tính hoặc HBeAg - âm tính kèm theo chức năng gan còn bù. Dùng entecavir để điều trị viêm gan B mạn tính và virus viêm gan B kháng thuốc lamivudin.

Các dữ liệu còn hạn chế liên quan đến người bệnh đồng nhiễm HBV và HIV.

Chống chỉ định

Nhà sản xuất cho rằng cho tới nay chưa có chống chỉ định nào được biết đối với entecavir. Tuy vậy, chống chỉ định khi có tiền sử mẫn cảm với entecavir hoặc với bất cứ thành phần nào của thành phẩm. Phụ nữ mang thai, phụ nữ đang cho con bú, trẻ em dưới 16 tuổi.

Thận trọng

Viem gan tự phát trở thành trầm trọng hay xảy ra và thường biểu hiện bằng tăng nồng độ huyết thanh ALAT. Sau khi bắt đầu điều trị kháng virus, nồng độ huyết thanh ALAT có thể tăng ở người bệnh trong khi nồng độ huyết thanh DNA của HBV giảm. Trong số các người bệnh điều trị bằng entecavir, các đợt bệnh nặng lên xuất hiện trung bình 4 đến 5 tuần sau khi bắt đầu điều trị. Ở người bệnh có bệnh gan còn bù, nồng độ huyết thanh ALAT tăng thường không kèm theo tăng bilirubin huyết như bệnh gan mất bù. Nếu người bệnh đã có xơ gan, có nguy cơ cao gan mất bù sau khi bệnh nặng lên. Do đó, trong khi điều trị, phải theo dõi chặt người bệnh về lâm sàng và sinh hóa. Một số trường hợp bệnh nặng lên

do ngừng điều trị chống viêm gan B bằng entecavir đã được báo cáo. Bệnh nặng lên sau ngừng entecavir thường kết hợp với tăng nồng độ huyết thanh DNA của HBV và đa số trường hợp tự khỏi, nhưng một số trường hợp đã tử vong. Trong số những người bệnh trước đây chưa dùng thuốc tương tự nucleosid nay được điều trị bằng entecavir, các trường hợp nặng lên xuất hiện trung bình 23 đến 24 tuần sau khi ngừng điều trị. Phần lớn các trường hợp xảy ra ở người có HBeAg - âm tính. Phải theo dõi gan đều đặn cả về lâm sàng và sinh hóa ít nhất 6 tháng sau khi ngừng điều trị. Nếu tăng DNA-HBV hoặc nếu cần cần, cho điều trị lại 1 đợt khác.

Phải thận trọng khi điều trị cho người bệnh có gan mất bù vì nhiều tai biến phụ, có nguy cơ cao bị nhiễm toan acid lactic.

Phải thận trọng khi điều trị entecavir cho người nhiễm HBV mạn tính mà không phát hiện người đó cũng bị nhiễm HIV vì có nguy cơ làm xuất hiện các chủng HIV kháng các thuốc nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược (NRTI). Trước khi bắt đầu điều trị entecavir, phải làm test HIV. Do có thể có nguy cơ làm xuất hiện HIV kháng NRTI nên không nên dùng entecavir để điều trị nhiễm HBV mạn tính ở người bệnh nhiễm HIV.

Phải thận trọng khi dùng entecavir để điều trị viêm gan B mạn tính vì có thể gây ra nhiễm toan acid lactic, gan to nhiều kèm nhiễm mỡ gan ở người bệnh dùng duy nhất các thuốc tương tự nucleosid hoặc phối hợp với các thuốc kháng virus khác. Đa số các trường hợp xảy ra ở phụ nữ; béo phì và điều trị lâu dài bằng các thuốc nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược cũng có thể là yếu tố nguy cơ. Phải dùng thận trọng các thuốc tương tự nucleosid cho người được biết có nguy cơ cao về bệnh gan, nhưng nhiễm toan acid lactic, gan to nhiều và nhiễm mỡ đã xảy ra ở người không có nguy cơ nào được biết. Phải ngừng ngay entecavir ở bất cứ người bệnh nào có dấu hiệu lâm sàng và xét nghiệm gọi ý nhiễm toan lactic hoặc nhiễm độc gan nặng ngay cả khi transaminase không tăng.

Chưa biết về độ an toàn và hiệu quả của entecavir đối với người ghép gan. Nếu phải dùng entecavir cho người ghép gan đã hoặc đang dùng một thuốc ức chế miễn dịch có thể tác động đến chức năng thận như cyclosporin, tacrolimus, phải giám sát cẩn thận chức năng thận trước và trong khi điều trị entecavir.

Đối với người cao tuổi từ 65 tuổi trở lên, kinh nghiệm còn ít chưa đủ để xác định xem đáp ứng có khác với người trẻ tuổi không. Do entecavir chủ yếu đào thải qua thận nên nguy cơ nhiễm độc do entecavir có thể tăng ở người suy thận. Người cao tuổi thường có chức năng thận suy giảm, cần điều chỉnh liều theo mức độ suy thận và phải theo dõi chức năng thận.

Điều chỉnh liều được khuyến cáo đối với người bệnh có Cl_{cr} < 50 ml/phút, bao gồm cả thảm phân máu hoặc thảm phân màng bụng ngoại trú.

Entecavir không làm giảm nguy cơ lây truyền virus sang người khác nên các biện pháp dự phòng truyền bệnh phải được thực hiện.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu nào ở người mang thai và cũng chưa có số liệu nào về tác dụng của entecavir đối với lây truyền bệnh HBV từ mẹ sang con; con sinh ra từ mẹ nhiễm HBV thường được khuyến cáo dùng phác đồ phối hợp vắc xin HBV và globulin miễn dịch viêm gan B (HBIG).

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết entecavir có vào sữa mẹ hay không. Ngừng cho bú hoặc thuốc tùy theo tầm quan trọng của thuốc đối với mẹ.

Tác dụng không mong muốn

Trong thử nghiệm lâm sàng, 3% hoặc hơn người bệnh được báo cáo có tác dụng không mong muốn như nhức đầu, mệt mỏi, chóng

mặt, buồn nôn. Īa chảy, khó tiêu, nôn, buồn ngủ, và mất ngủ cũng đã được báo cáo.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thận: Đái ra máu (9%), tăng creatinin (1 - 2%), glucose niệu (4%).

Tâm thần: Mất ngủ, nhức đầu, chóng mặt.

Tiêu hóa: Nôn, īa chảy, buồn nôn, khó tiêu.

Gan mật: Tăng transaminase (> 10%), tăng lipase (7%), tăng amylase (2 - 3%), tăng bilirubin huyết (2 - 3%).

Toàn thân: Mệt mỏi.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Da: Phát ban, rụng tóc.

Đầy bụng khó tiêu.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Miễn dịch: Phản ứng phản vệ.

Một số trường hợp nhiễm toan acid lactic được báo cáo thường kết hợp với gan mất bù hoặc một bệnh nội khoa nặng khác hoặc đang dùng một số thuốc khác. Dùng entecavir liên tục trung bình 96 tuần chưa thấy dung nạp thuốc thay đổi.

Các bất thường về xét nghiệm phổi biến nhất trong thử nghiệm lâm sàng entecavir là tăng ALT (lớn hơn 5 lần mức cao của bình thường: ULN), đái ra máu, tăng lipase (ít nhất 2,1 lần ULN), đái ra glucose, tăng bilirubin huyết (lớn hơn gấp 2 lần ULN), tăng ALT (lớn hơn gấp 10 lần ULN và gấp 2 lần nồng độ lúc bắt đầu điều trị trong huyết thanh), tăng glucose huyết lúc đói (trên 250 mg/dl), và tăng creatinin (ít nhất 0,5 mg/dl).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nói chung, các ADR nhẹ thường tự hết, không cần xử trí. Đợt viêm gan trầm trọng có thể xảy ra sau khi ngừng liệu pháp chống HBV, bao gồm cả entecavir. Đợt trầm trọng biểu hiện bằng ALT tăng vọt gấp 10 lần mức cao bình thường (ULN) và gấp 2 lần nồng độ huyết thanh lúc bắt đầu điều trị. Thời gian trung bình xuất hiện bệnh trầm trọng khoảng 23 tuần sau khi ngừng điều trị. Bệnh trầm trọng sau khi ngừng điều trị thường kết hợp với tăng DNA của HBV và đa số tự khỏi. Phần lớn bệnh trầm trọng sau ngừng điều trị gấp ở người bệnh HbeAg - âm tính. Cần theo dõi gan đều đặn về lâm sàng và sinh hóa ít nhất 6 tháng sau khi ngừng điều trị. Nếu cần, có thể cho điều trị lại. Viêm gan trầm trọng lên cũng đã gặp trong khi đang điều trị HBV bằng entecavir trung bình 4 đến 5 tuần sau khi bắt đầu điều trị nhưng thường hết khi tiếp tục điều trị. Phải ngừng điều trị entecavir ở bất cứ người bệnh nào có biểu hiện lâm sàng hoặc xét nghiệm làm nghĩ đến nhiễm toan acid lactic hoặc nhiễm độc gan nặng (như gan to nhiễm mỡ, ngay cả khi transaminase không tăng).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Phải do thầy thuốc chuyên khoa chỉ định và theo dõi.

Thuốc uống vào lúc đói, ít nhất 2 giờ trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn. Dung dịch uống không được hòa với nước hoặc với bất cứ chất lỏng nào khác. Thìa đong sau khi uống phải rửa sạch bằng nước.

Liều lượng:

Người lớn và trẻ em từ 16 tuổi trở lên nhiễm HBV mạn tính chưa bao giờ điều trị bằng các thuốc tương tự nucleosid, liều khuyến cáo: 0,5 mg 1 lần mỗi ngày.

Người lớn và trẻ em từ 16 tuổi trở lên có tiền sử nhiễm HBV máu trong khi điều trị lamivudin hoặc có HBV được biết kháng lamivudin hoặc telbivudin: 1 mg ngày uống 1 lần.

Thời gian dùng thuốc tối ưu chưa biết nhưng ít nhất phải 1 năm. Có thể ngừng điều trị:

Ở người HBeAg - dương tính, phải điều trị ít nhất cho tới khi chuyển đổi huyết thanh HBe [mất HBeAg và DNA của HBV trở nên âm tính (dưới ngưỡng phát hiện), kèm theo phát hiện kháng

thể kháng HBe ở 2 lần lấy máu liên tiếp cách nhau ít nhất 3 đến 6 tháng] hoặc tới khi chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc trong trường hợp không có tác dụng sau 1 năm.

Ở người bệnh HBeAg - âm tính, phải điều trị ít nhất tới khi nồng độ DNA-HBV âm tính (dưới ngưỡng phát hiện) và chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc cho tới khi không thấy tác dụng. Trong trường hợp điều trị kéo dài trên 2 năm, cần phải thường xuyên đánh giá lại để xác định tiếp tục điều trị có thích hợp với người bệnh không.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều. Tuy vậy, cần nhớ chức năng thận thường kém ở người cao tuổi.

Suy thận: Phải điều chỉnh liều dựa vào Cl_{cr}. Giảm liều bằng cách dùng dung dịch uống. Nếu không có dung dịch uống sẵn, phải tăng khoảng cách giữa các liều. Theo nhà sản xuất, nên uống mỗi ngày 1 lần. Người bệnh thâm phân máu phải uống liều entecavir sau buổi thâm phân.

Cl _{cr} (ml/phút)	Liều khuyến cáo cho người chưa dùng nucleosid	Liều khuyến cáo cho người kháng lamivudin
≥ 50	0,5 mg ngày 1 lần	1 mg ngày 1 lần
30 - 49	0,25 mg ngày uống 1 lần* hoặc 0,5 mg cách 48 giờ 1 lần	0,5 mg ngày 1 lần
10 - 29	0,15 mg ngày 1 lần* hoặc 0,5 mg cách 72 giờ 1 lần	0,3 mg ngày 1 lần* hoặc 0,5 mg cách 48 giờ 1 lần
< 10	0,05 mg ngày 1 lần* hoặc 0,5 mg cách 5 - 7 ngày 1 lần	0,1 mg ngày uống 1 lần* hoặc 0,5 mg cách 72 giờ 1 lần

* Đối với liều < 0,5 mg nên dùng dung dịch uống

Tổn thương gan: Không cần điều chỉnh liều.

Tương tác thuốc

Chưa có tương tác nào cần khuyến cáo tránh dùng đồng thời với entecavir.

Hàm lượng và tác dụng của entecavir có thể tăng bởi ganciclovir, valganciclovir, ribavirin.

Entecavir không phải là cơ chất và không ức chế hoặc kích thích các isozym cytochrom P₄₅₀ (CYP). Ít có khả năng tương tác về được động với các thuốc chuyển hóa do các isoenzym CYP.

Thuốc tác động đến thận hoặc đào thải qua thận: có khả năng tương tác được động với các thuốc làm giảm chức năng thận hoặc cạnh tranh với entecavir để tiết tích cục qua ống thận. Nồng độ huyết thanh entecavir hoặc thuốc phối hợp có thể tăng. Cần phải theo dõi các tai biến phụ.

Với adefovir, lamivudin, tenofovir, disoproxil: Không có tương tác.

Thuốc ức chế miễn dịch: Có khả năng tương tác về được động (nồng độ huyết thanh entecavir tăng vì chức năng thận bị thay đổi) với cyclosporin hoặc tacrolimus. Phải giám sát chức năng thận trước và trong khi điều trị entecavir ở người (ghép gan) đang dùng cyclosporin, tacrolimus hoặc các thuốc ức chế miễn dịch khác có thể ảnh hưởng đến chức năng thận.

Nucleosid và các thuốc nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược: Không có tương tác về được động với lamivudin hoặc tenofovir disoproxil fumarat.

Tương ky

Dung dịch uống không được hòa vào nước, các dung môi khác hoặc với các thuốc khác.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng. Dung dịch uống sau khi mở lọ, dung dịch có thể dùng tối thời hạn hết hạn ghi trên lọ.

Quá liều và xử trí

Dữ liệu về quá liều hiện nay còn hạn chế. Có người đã uống 20 mg/ngày trong 14 ngày và có người uống 1 liều 40 mg nhưng không có biểu hiện nhiễm độc. Khi uống quá liều, cần theo dõi diễn biến để xử trí.

Thông tin quy chế

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

Tên thương mại

Baraclude; Barcavir; Caavirel; Entecavir Stada; Hepariv.

EPERISON HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Eperisone hydrochloride.

Mã ATC: M03BX09.

Loại thuốc: Thuốc giãn cơ vân.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 50 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Eperison hydrochlorid làm giãn cơ vân và giãn mạch, do tác động của thuốc lên hệ thần kinh trung ương và trên cơ trơn mạch máu. Thuốc có hiệu quả điều trị ổn định trong việc cải thiện các triệu chứng có liên quan với chứng tăng trương lực cơ, do cắt đứt các vòng xoắn bệnh lý của sự co thắt cơ vân.

Eperison hydrochlorid có tác động chủ yếu trên tuy sống làm giảm các phản xạ tuy và gây giãn cơ vân do làm giảm sự nhạy cảm của thoái cơ thông qua hệ thống ly tâm gamma.Thêm vào đó, tác dụng giãn mạch của thuốc làm tăng tuần hoàn. Do đó, eperison cắt đứt vòng xoắn bệnh lý bao gồm co cơ gây rối loạn tuần hoàn máu, sau đó gây đau và làm tăng thêm trương lực cơ.

Đã chứng minh eperison hydrochlorid là một thuốc có hiệu quả lâm sàng trong việc cải thiện các triệu chứng của tăng trương lực cơ như co cứng của vai, đau đốt sống cổ, nhức đầu, hoa mắt, đau vùng thắt lưng và co cứng các đầu chí, có thể đi kèm với bệnh lý não tuy, hội chứng đốt sống cổ, viêm quanh khớp vai và đau cột sống, thắt lưng.

Dược động học

Eperison hydrochlorid đã được sử dụng bằng đường uống ở những người lớn khoẻ mạnh với liều 150 mg/ngày trong 14 ngày liên tục. Vào ngày thứ 1, 8 và 14, thời gian trung bình dẫn đến nồng độ huyết tương tối đa nằm trong khoảng từ 1,6 đến 1,9 giờ. Nồng độ tối đa trung bình là 7,5 đến 7,9 nanogram/ml; thời gian bán hủy là 1,6 đến 1,8 giờ, và AUC là 19,7 đến 21,1 nanogram.giờ/ml. Thông số về nồng độ trong huyết tương của eperison hydrochlorid được đo vào ngày thứ 8 và 14 không có sự thay đổi đáng kể so với ngày đầu tiên.

Chỉ định

Cải thiện các triệu chứng tăng trương lực cơ liên quan đến những bệnh sau: Hội chứng đốt sống cổ, viêm quanh khớp vai và đau cột sống thắt lưng.

Liệt cứng liên quan đến những bệnh sau: Bệnh mạch máu não, liệt cứng do tuy, thoái hóa đốt sống cổ, di chứng sau phẫu thuật (bao gồm cả u não tuy), di chứng sau chấn thương (chấn thương tuy, tổn

thương đầu), xơ cứng cột bên teo cơ, bại não, thoái hóa tuy, bệnh mạch máu tuy và các bệnh lý não tuy khác.

Thận trọng

Yếu sức, chóng mặt hay buồn ngủ có thể xảy ra khi dùng thuốc. Ngừng dùng thuốc hay giảm liều khi có dấu hiệu đầu tiên của các triệu chứng đó. Bệnh nhân có rối loạn chức năng gan cần phải cẩn thận khi dùng thuốc.

Tác dụng trên khả năng lái xe và sử dụng máy móc: Bệnh nhân dùng eperison hydrochlorid không nên lái xe hoặc điều khiển máy móc.

Thời kỳ mang thai

Sự an toàn của eperison hydrochlorid trong suốt thai kỳ chưa được hiểu rõ. Chỉ nên sử dụng thuốc này cho bệnh nhân mang thai hoặc phụ nữ nghi ngờ có thai, nếu kết quả điều trị mong đợi có giá trị hơn bất cứ nguy cơ nào có thể xảy ra đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Không khuyến cáo sử dụng eperison hydrochlorid cho phụ nữ đang cho con bú. Nếu cần thiết phải dùng thuốc, người mẹ phải ngưng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ít gặp, $1/1\,000 < ADR < 1/100$

Rối loạn chức năng gan, thận, số lượng hồng cầu hay trị số hemoglobin bất thường.

Các tác dụng không mong muốn khác

Phát ban, triệu chứng tâm thần kinh như mất ngủ, nhức đầu, cảm giác buồn ngủ, cảm giác co cứng hay tê cứng, run đầu chi.

Các triệu chứng tiêu hoá như buồn nôn, nôn, chán ăn, khô miệng, táo bón, tiêu chảy, đau bụng hoặc các triệu chứng rối loạn tiêu hoá khác; các triệu chứng rối loạn tiết niệu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi dùng eperison hydrochlorid nên theo dõi các chức năng gan, thận và làm các xét nghiệm huyết học. Ngừng thuốc khi có dấu hiệu bất thường.

Liều lượng và cách dùng

Thông thường đối với người lớn, uống mỗi ngày 3 viên 50 mg, chia làm 3 lần sau mỗi bữa ăn. Liều lượng được điều chỉnh theo tuổi của bệnh nhân và mức độ trầm trọng của triệu chứng.

Tương tác thuốc

Một báo cáo có đề cập đến tình trạng rối loạn đi tiểu tiết mắt xảy ra sau khi dùng thuốc đồng thời methocarbamol với tolperison hydrochlorid (một hợp chất có cấu trúc tương tự eperison hydrochlorid).

Bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng, tránh ẩm sau khi mở bao bì.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Deonas; Doterco 50; Epelax; Epezan; Erisk; Euprisone; Gemfix; Gored; Hawonerixon; Koruan; Macnir; Myoless Tab; Myonal; Myotab tab.; Prime Apesone; Pvrison; Ryzonal; Sismyodine; Skeson; Ton-Dine F.C. Tab. "Standard"; Waisan; Wooridul eperison; Zonaxson.

EPHEDRIN

Tên chung quốc tế: Ephedrine.

Mã ATC: C01CA26, R01AA03, R01AB05, R03CA02, S01FB02.

Loại thuốc: Thuốc giống thần kinh giao cảm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Óng tiêm 25 mg/ml, 50 mg/ml, khí dung, viên nén 10 mg, siro, thuốc nhỏ mũi 1 - 3%. Ephedrin là thành phần chính trong Sulfarin (thuốc dùng để nhỏ mũi).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ephedrin kích thích cả 2 thụ thể alpha và beta. Tác dụng trên beta-adrenergic là do kích thích sản xuất AMP vòng bằng cách hoạt hóa enzym adenyl cyclase, còn tác dụng trên alpha-adrenergic là do ức chế hoạt tính của adenyl cyclase. Trái với epinephrin, ephedrin có tác dụng gián tiếp bằng cách giải phóng norepinephrin từ các vị trí dự trữ. Khi dùng ephedrin kéo dài hoặc liều cao, thuốc có thể làm cạn kiệt dự trữ norepinephrin ở các đoạn cuối của dây thần kinh giao cảm và có thể xảy ra hiện tượng giảm nhanh đáp ứng của tim và huyết áp đối với thuốc. Cũng có thể phế quản giảm nhanh đáp ứng với ephedrin, nhưng không phải do cạn kiệt norepinephrin. Tác dụng chủ yếu của liều điều trị ephedrin là giãn cơ trơn phế quản khi dự trữ norepinephrin không bị cạn kiệt, kích thích tim, tăng huyết áp tâm thu và tâm trương. Ephedrin tác dụng mạnh đến hệ TKTW sau khi uống.

Tác dụng lên hô hấp: Ephedrin làm giãn cơ trơn phế quản do kích thích thụ thể beta₂-adrenergic khi tiêm hoặc uống. Giãn phế quản sau khi uống xảy ra chậm hơn, ít mạnh hơn nhưng kéo dài hơn so với tiêm dưới da hoặc hít qua miệng.

Tác dụng lên tim mạch: Ephedrin tác dụng trên thụ thể β₁-adrenergic ở tim, làm tăng co bóp cơ tim khi dùng liều đơn thấp. Tuy vậy, trên động vật thực nghiệm, lặp lại nhiều lần liều thấp (0,5 mg/kg) hoặc dùng liều cao (2 - 5 mg/kg) có tác dụng giảm co bóp cơ tim. Tuy thuốc có thể làm tim đập nhanh thông qua nút xoang - nhĩ, nhưng tác dụng này có thể mất đi do tăng hoạt tính của thần kinh đối giao cảm (phản xạ tăng huyết áp). Cho nên, có thể có nhịp tim chậm, nhịp tim nhanh hoặc nhịp tim không đều. Cung lượng tim có thể tăng, đặc biệt sau khi tiêm tĩnh mạch, nhưng cũng có thể giảm, có thể do tim đập chậm phản xạ. Do tác dụng tăng co bóp cơ tim, ephedrin làm tăng công của tim và làm cơ tim tăng tiêu thụ oxy và thường làm tăng áp lực động mạch phổi.

Ephedrin có thể làm giãn động mạch vành một cách gián tiếp, do tăng chuyển hóa ở tim, do kích thích tim trực tiếp. Ephedrin có thể gây giãn mạch do tác dụng lên thụ thể beta₂ và gây co mạch do tác dụng lên thụ thể alpha. Thuốc gây co tiểu động mạch ở da, niêm mạc, nội tạng và gây giãn tiểu động ở cơ xương. Các mạch máu ở phổi hoặc ở não có thể co hoặc giãn. Sức cản mạch máu ngoại vi có thể tăng, giảm hoặc không thay đổi sau khi dùng thuốc.

Co mạch máu thận do tiêm ephedrin làm giảm lưu lượng máu qua thận. Ở người hạ huyết áp, ephedrin lúc đầu có thể làm giảm lưu lượng nước tiểu và bài tiết natri và kali. Nếu không bị giảm thể tích máu, lưu lượng máu qua thận và tốc độ lọc cầu thận tăng khi huyết áp toàn thân tăng, nhưng sẽ giảm lại nếu huyết áp tăng thêm theo chiều hướng tăng huyết áp.

Ephedrin làm co mạch máu bị giãn ở niêm mạc mũi và làm đỡ sung huyết sau khi dùng tại chỗ, nhưng khi ngừng thuốc có hiện tượng bị ngạt mũi lại. Chưa rõ khi uống liều thông thường có làm hết sung huyết ở mũi không.

Tác dụng khác: Ephedrin có tác dụng kích thích hệ TKTW giống như amphetamine tuy nhẹ hơn. Ephedrin làm giãn cơ trơn đường tiêu hóa, làm co tam giác bằng quang và cơ thắt, làm giãn cơ mu bằng quang và gây bí tiểu tiện.

Thuốc thường làm giảm con co tử cung nhưng cũng có tác dụng kích thích đã được báo cáo. Dùng ephedrin trong khi sốt nhau để điều trị hạ huyết áp do gây tê tùy sống có thể cải thiện lưu lượng máu đến tử cung.

Ephedrin có thể làm tăng lực cơ ở người bị bệnh nhược cơ, cơ chế tác dụng chưa rõ.

Dược động học

Ephedrin được hấp thu dễ dàng và hoàn toàn sau khi uống, tiêm bắp và tiêm dưới da. Thể tích phân bố của thuốc khoảng 220 - 240 lít. Thuốc qua hàng rào thai và phân bố vào sữa mẹ. Một phần nhỏ thuốc được chuyển hóa chậm ở gan. Ephedrin đào thải nhiều qua nước tiểu dưới dạng không biến đổi. Nửa đời trong huyết tương từ 3 - 6 giờ, tùy thuộc vào pH của nước tiểu: nước tiểu càng acid thì đào thải càng tăng và nửa đời càng ngắn. Nửa đời thải trừ là 3 giờ khi acid hóa nước tiểu đến pH 5 và là 6 giờ, khi pH nước tiểu khoảng 6,3.

Chỉ định

Dường nhỏ mũi: Điều trị triệu chứng sung huyết mũi, thường đi kèm với cảm lạnh, viêm mũi dị ứng, viêm mũi, viêm xoang.

Dường tiêm:

Điều trị hạ huyết áp trong gây tê tùy sống.

Điều trị hỗ trợ hạ huyết áp trong những trường hợp hạ huyết áp chưa cải thiện khi đã bù đủ dịch tuần hoàn.

Dường uống và tiêm:

Điều trị hoặc dự phòng co thắt phế quản trong hen và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (nhưng không phải là thuốc được chọn đầu tiên).

Chống chỉ định

Quá mẫn với ephedrin.

Tăng huyết áp:

Dùng điều trị bằng thuốc ức chế monoaminoxidase.

Cường giáp và không điều chỉnh được.

Hạ kali huyết chưa được điều trị.

Phì đại tuyến tiền liệt.

Bệnh tim do thiếu máu cục bộ.

Thận trọng

Sử dụng ephedrin như một thuốc nâng huyết áp phải đi kèm với việc bù đủ máu, huyết tương, dịch và điện giải.

Ephedrin có thể gây tăng huyết áp và xuất huyết nội sọ, thường xảy ra trên bệnh nhân tăng huyết áp và cường giáp. Thuốc cũng gây đau thắt ngực ở bệnh nhân suy mạch vành hoặc nhồi máu cơ tim. Thuốc có thể gây loạn nhịp (có thể có tử vong) trên bệnh nhân có bệnh tim. Cần thận trọng trên các bệnh nhân có bệnh lý tim mạch (suy tim, đau thắt ngực), đang dùng digitalis, bệnh nhân bị đái tháo đường và cường giáp.

Thông thường không nên dùng ephedrin sau 4 giờ chiều vì thuốc có tác dụng kích thích hệ thần kinh trung ương, gây khó ngủ hoặc mất ngủ.

Không nên dùng ephedrin cho trẻ dưới 3 tuổi. Các chế phẩm điều trị cảm cúm có thành phần ephedrin không được bán khi không có đơn kê cho trẻ em dưới 2 tuổi.

Thận trọng khi chỉ định cho bệnh nhân cao tuổi và người suy thận do thuốc qua hàng rào máu - não và có thể gây lú lẫn.

Ephedrin có thể làm tăng nhãn áp, do đó cần thận trọng trên bệnh nhân bị glôcôm góc đóng. Dùng ephedrin thường xuyên hoặc kéo dài tại màng nhầy niêm mạc có thể dẫn đến hiện tượng sung huyết mũi hồi ứng.

Dùng ephedrin kéo dài không gây tác dụng tích lũy thuốc, nhưng có thể gây quen thuốc và phụ thuộc vào thuốc, nghiện thuốc và có tác dụng không mong muốn như lo âu hoặc các triệu chứng của tâm thần phân liệt thể paranoid.

Thuốc có thể bị sử dụng sai mục đích và lạm dụng trong một số trường hợp như: để làm tăng thành tích thể thao và giảm cân (trong ngành thể thao), để kích thích thần kinh trung ương (thường gặp ở trẻ vị thành niên), để tổng hợp methamphetamine và methcathinon là những chất gây nghiện đã bị cấm sử dụng.

Liều ephedrin dùng dưới dạng khí dung hay thuốc nhỏ mũi vẫn có thể gây tác dụng toàn thân và vẫn có nguy cơ nghiện thuốc.

Cần hạn chế sử dụng ephedrin như một thuốc giãn phế quản do có các thuốc kích thích beta 2 hiệu quả hơn.

Vì ephedrin thực tế khi dùng có tác dụng co mạch, tăng huyết áp, tăng nhịp tim nên không dùng với các thuốc chống tăng huyết áp.

Thời kỳ mang thai

Phân loại sử dụng trong thai kỳ (US FDA): phân nhóm C

Ephedrin đi qua nhau thai. Vào lúc số nhau, nồng độ thuốc trong thai bằng khoảng 70% nồng độ trong máu mẹ. Ephedrin trong tuần hoàn thai nhi có thể là nguyên nhân chính làm thay đổi nhịp tim thai. Chưa có bằng chứng là ephedrin có tác dụng gây quái thai ở người, nhưng không nên dùng trong 3 tháng đầu của thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Không nên dùng cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ephedrin có thể gây bí đái. Các tác dụng phụ khác có thể xảy ra ngay với liều thường dùng. Không loại trừ khả năng gây nghiện thuốc kiềm amphetamin.

Thường gặp, ADR >1/100

Tuần hoàn: Đánh trống ngực.

TKTW: Ở người bệnh nhạy cảm, ngay cả với liều thấp ephedrin cũng có thể gây mất ngủ, lo lắng và lú lẫn, đặc biệt khi dùng đồng thời với cafein.

Tiết niệu: Bí đái, đái khó.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Chóng mặt, nhức đầu, vã mồ hôi.

Tiêu hóa: Đau bụng, buồn nôn, nôn.

Thần kinh: Run, mất ngủ, lo lắng, bồn chồn.

Cơ xương: Yếu cơ.

Khác: Khát.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tiêm ephedrin trong lúc đẻ có thể gây nhịp tim thai nhanh.

Ephedrin có thể gây an thần nghịch thường ở trẻ em.

Tự dùng thuốc quá nhiều có thể dẫn đến loạn tâm thần, nghiện thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị sung huyết mũi kèm theo cảm lạnh, viêm mũi dị ứng, viêm mũi hay viêm xoang: Nhỏ mũi hay xịt dung dịch 0,5% (với trẻ nhỏ: dung dịch 0,25 - 0,5%). Không dùng quá 7 ngày liền, không nên dùng cho trẻ dưới 3 tuổi.

Điều trị tụt huyết áp trong khi gây tê tuy sống:

Tiêm bắp: 25 mg.

Tiêm tĩnh mạch chậm 5 - 25 mg, nhắc lại sau 5 - 10 phút nếu cần, sau đó tiêm nhắc lại mỗi 3 - 4 giờ, liều không vượt quá 150 mg/ngày.

Phòng cơn co thắt phế quản trong bệnh hen: Ephedrin hydrochlorid hay ephedrin sulfat uống 15 - 60 mg, 3 - 4 lần/ngày, hoặc tiêm dưới da 15 - 50 mg, nếu cần có thể tiêm nhắc lại, tối đa 150 mg/ngày. Hiện nay ephedrin không được coi là thuốc chọn lọc để chữa hen nứa, người ta ưu dùng các thuốc kích thích chọn lọc lên thụ thể beta 2 hơn, ví dụ salbutamol.

Liều dùng cho trẻ em:

Uống hoặc tiêm dưới da: 3 mg/kg/ngày hoặc 25 - 100 mg/m²/ngày, chia làm 4 - 6 lần, cách nhau 4 - 6 giờ.

Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch: 0,2 - 0,3 mg/kg/lần, nhắc lại mỗi 4 - 6 giờ.

Tương tác thuốc

Dùng các thuốc ức chế beta không chọn lọc sẽ làm giảm hoặc làm mất hoàn toàn tác dụng của các thuốc kích thích beta.

Ephedrin và dexamethason: Ephedrin làm tăng đào thải dexamethason.

Kiềm hóa nước tiêu bằng natri bicarbonat hay thuốc kiềm hóa nước tiêu khác gây tích tụ ephedrin và pseudoephedrin trong cơ thể; điều này có thể dẫn đến ngộ độc (run, lo lắng, mất ngủ, nhịp tim nhanh). Toan hóa nước tiêu với amoni clorid có tác dụng ngược lại.

Nhôm hydroxyd có thể làm cho tác dụng của pseudoephedrin xuất hiện nhanh hơn.

Ephedrin phối hợp với theophyllin không tác dụng mạnh hơn khi dùng theophyllin một mình mà có nhiều tác dụng phụ hơn.

Các tương tác khác cũng giống như với adrenalin (xem Adrenalin) và với các thuốc giống giao cảm khác: Các thuốc ức chế enzym monoaminoxidase không chọn lọc: không nên dùng cùng với ephedrin vì có nguy cơ tăng huyết áp kịch phát có thể gây tử vong và tăng thân nhiệt. Nguy cơ này vẫn có thể xảy ra 15 ngày sau khi ngừng dùng thuốc ức chế MAO. Ephedrin có thể làm mất tác dụng hạ huyết áp của guanethidin, bethanidin và debrisoquin. Cần thận trọng khi phải gây mê bằng các thuốc mê halogen bay hơi. Nếu có thể được thì ngừng dùng ephedrin vài ngày trước khi gây mê. Cần chú ý là người bệnh đang điều trị thuốc chống tăng huyết áp nếu lại tự dùng thuốc khác có ephedrin thì có thể làm cho huyết áp tăng lên.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc trong lọ kín. Tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Trong dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch, ephedrin tương kỵ vật lý với hydrocortison và với một vài barbiturat.

Quá liều và xử trí

Không có điều trị đặc hiệu đối với ngộ độc và quá liều, chỉ có điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Có thể làm tăng thái thuốc bằng cách toan hóa nước tiêu. Ở người lớn có thể liều gây tử vong là 50 mg/kg. Ở trẻ em tới 2 tuổi, liều tối thiểu gây chết bằng đường uống là 200 mg.

Thông tin qui chế

Ephedrin hydrochlorid 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

Ephedrine Aguettant; Forasm 10.

EPINEPHRIN (Adrenalin)

Tên chung quốc tế: Epinephrine (Adrenaline).

Mã ATC: A01AD01, B02BC09, C01CA24, R03AA01, R01AA14, S01EA01.

Loại thuốc: Thuốc kích thích giao cảm, chất chủ vận trên receptor alpha/beta adrenergic.

Thuốc chống phản vệ

Thuốc hỗ trợ cho thuốc gây tê

Thuốc giãn phế quản

Thuốc chống sung huyết

Thuốc co mạch

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch tiêm 0,1 mg/ml (0,1:1 000), 1 mg/ml (1:1 000) adrenalin dưới dạng muối hydrochlorid.

Thuốc nhỏ mắt, dung dịch 1%.

Thuốc phun định liều 280 microgram adrenalin acid tartrat mỗi lần phun.

Thuốc phối hợp với thuốc chống hen.

Thuốc phối hợp với thuốc khác.

Dung dịch khí dung: 0,22 mg/nhát xịt.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Adrenalin (epinephrin) là thuốc tác dụng trực tiếp giống giao cảm, kích thích cả thụ thể alpha và thụ thể beta, nhưng lên thụ thể beta mạnh hơn thụ thể alpha. Các tác dụng được lý của adrenalin rất phức tạp. Tác dụng của thuốc tương tự như những gì xảy ra khi kích thích các sợi sau hạch giao cảm, tức là kích thích các sợi thần kinh tiết adrenalin. Tác dụng của thuốc thay đổi nhiều theo liều dùng và phản xạ bù trừ của cơ thể. Trên tim - mạch, adrenalin có tác dụng làm tăng tần số và tăng lực bóp cơ tim; làm tăng thể tích tâm thu và mức tiêu thụ oxy của cơ tim, tăng lưu lượng mạch vành, tăng sức cản ngoại vi gây tăng huyết áp tâm thu. Khi được truyền tĩnh mạch, thuốc làm giảm sức cản ngoại vi và huyết áp tâm trương, lúc đầu tần số tim tăng, nhưng sau đó giảm do phản xạ phó giao cảm. Thể tích huyết tương giảm do dịch không có protein đi vào khu vực ngoại bào. Adrenalin tăng khả năng kết dính của tiểu cầu và tăng đông máu. Trên bộ máy hô hấp, adrenalin kích thích hô hấp nhẹ, gây giãn phế quản mạnh, nhưng lại làm cho dịch tiết phế quản quánh hơn. Trên hệ thần kinh trung ương, tuy adrenalin ít ngấm vào, nhưng vẫn có tác dụng kích thích, thuốc ít ảnh hưởng lên lưu lượng tuần hoàn não. Khi nhô vào mắt thuốc ít gây giãn đồng tử. Trên hệ tiêu hóa, thuốc gây giảm trương lực và giảm bài tiết của ruột, làm tăng lưu lượng máu tạng. Trên hệ tiết niệu - sinh dục, adrenalin làm giảm mạnh lưu lượng máu thận (có thể tới 40%), nhưng mức lọc của cầu thận ít bị thay đổi; làm giảm trương lực bàng quang, nhưng lại làm tăng trương lực cơ trơn, nên có thể dẫn đến đái khó. Adrenalin ức chế con co tử cung đang mang thai. Trên chuyển hóa, adrenalin gây giảm tiết insulin, tăng tiết glucagon và tăng tốc độ phân giải glycogen dẫn đến tăng đường huyết; gây tăng hoạt tính của renin, tăng nồng độ acid béo tự do và kali trong huyết tương. Adrenalin có thể gây tăng chuyển hóa cơ bản 20 - 30% và cùng với co mạch ở da, có thể gây sốt.

Dược động học

Hấp thu

Hầu hết adrenalin uống vào bị bắt hoạt bởi enzym phân giải ở ruột và bị chuyển hóa khi qua gan lần đầu.

Dạng hít hoặc khí dung: tác dụng xuất hiện chỉ sau 1 phút.

Thuốc có tác dụng nhanh khi được tiêm bắp hoặc dưới da (đường dưới da có chậm hơn tiêm bắp). Tác dụng co mạch tại chỗ thường xuất hiện sau 5 phút kể từ khi nhô hoặc tiêm vào nội nhãn cầu và thường kéo dài không quá 1 giờ. Khi nhô hoặc tiêm thuốc vào kết mạc, niêm mạc hoặc nội nhãn cầu, thuốc có thể hấp thu gây ra các tác động giống giao cảm trên phạm vi toàn thân.

Chuyển hóa

Đù được tiêm vào hay do tuy thương thận tiết ra, thì phần lớn adrenalin vào tuần hoàn đều bị bắt hoạt rất nhanh do được nhập vào tế bào thần kinh, do khuếch tán và do enzym phân giải ở gan và các mô. Enzym catechol-O-methyltransferase (COMT) bắt hoạt adrenalin ngoại sinh và adrenalin nội sinh, còn enzym mono amino oxydase (MAO) chủ yếu bắt hoạt catecholamin ở hệ thần kinh trung ương.

Thải trừ

Các sản phẩm chuyển hóa được bài xuất theo nước tiểu dưới dạng không còn hoạt tính, một số được bài xuất dưới dạng nguyên vẹn hoặc liên hợp.

Chỉ định

Việc chỉ định và sử dụng adrenalin phải do thầy thuốc có kinh nghiệm thực hiện.

Hồi sức tim phổi.

Cấp cứu choáng phản vệ và choáng dạng phản vệ (có giãn mạch hệ thống và cung lượng tim thấp), cấp cứu ngừng tim.

Cơn hen ác tính (phối hợp với các thuốc khác như glucocorticoid, salbutamol).

Glôcôm góc mở tiên phát.

Dùng tại chỗ để ngăn ngừa chảy máu bì mặt da và niêm mạc mắt, mũi, mồm, họng hầu trong khi phẫu thuật.

Phối hợp với thuốc gây tê tại chỗ và gây tê tủy sống để làm giảm hấp thu toàn thân và kéo dài thời gian tác dụng.

Chống chỉ định

Người bệnh bị gây mê bằng cyclopropan, halothan hay các thuốc mê nhóm halothan vì có thể gây ra rung thất.

Người đang dùng thuốc ức chế MAO trong vòng 2 tuần.

Người bệnh bị bệnh tim mạch nặng, người bị giãn cơ tim, suy mạch vành.

Người bệnh bí đái do tắc nghẽn.

Người bệnh bị glôcôm góc hẹp, người bệnh có nguy cơ bị glôcôm góc đóng.

Người bị tổn thương não, sốc không phải do phản vệ: không dùng dạng tiêm.

Trong các trường hợp chống chỉ định chung đối với thuốc co mạch: Đái tháo đường, người bệnh bị cường giáp, tăng huyết áp, thai phụ có huyết áp trên 130/80, (trừ trường hợp dùng phối hợp với thuốc gây tê tại chỗ để giảm hấp thu và kéo dài thời gian tác dụng)

Người quá mẫn với các amin giống giao cảm

Việc dùng đồng thời với thuốc tiêm gây tê tại chỗ ở một số vùng như ngón tay, ngón chân, tai có thể làm tăng nguy cơ co mạch và bị kết vảy ở những mô đó.

Đối với người đang cần điều trị cấp cứu phản vệ, không có chống chỉ định tuyệt đối với việc dùng adrenalin.

Thận trọng

Cấm tuyệt đối tiêm adrenalin chưa được pha loãng vào tĩnh mạch.

Sử dụng thận trọng:

Ở người bệnh quá nhạy cảm với adrenalin, nhất là người bị cường giáp.

Ở người bệnh mắc các bệnh tim mạch (thiểu máu cục bộ cơ tim, loạn nhịp hay nhịp nhanh, bệnh mạch máu có tắc nghẽn (xơ vữa động mạch, tăng huyết áp, phình động mạch). Đau ngực ở người bệnh đã có cơn đau thắt ngực.

Người bệnh bị đái tháo đường hay bị glôcôm góc hẹp.

Người bệnh đang dùng glycosid tim, quinidin, thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Vô ý tiêm vào ngón chân, ngón tay, bàn tay, bàn chân có thể gây ra các phản ứng tại chỗ như tím tái, lạnh, mất cảm giác, bầm tím, chảy máu, ban đỏ, tổn thương xương. Nếu xảy ra các dấu hiệu trên, cần đến bác sĩ ngay lập tức.

Tiêm tĩnh mạch nhanh có thể gây tử vong do xuất huyết não hoặc loạn nhịp tim, tuy nhiên trong trường hợp ngừng tim mất mạch, cần tiêm tĩnh mạch nhanh.

Nhô mũi quá nhiều adrenalin có thể gây ra phản ứng sung huyết trở lại và tăng chảy nước mũi.

Không được nhô dung dịch adrenalin vào mắt người bệnh bị glôcôm góc hẹp hoặc người bệnh có nguy cơ bị glôcôm góc đóng.

Tránh dùng tại chỗ ở những vùng khi giảm tưới máu có thể gây tổn thương mô xung huyết (ví dụ: dương vật, tai, đầu chi).

Thời kỳ mang thai

Adrenalin đi qua nhau thai và vào vòng tuần hoàn thai nhi với một lượng rất ít. Người ta không cho rằng nó có tác dụng gây dị dạng thai nhi ở người.

Thử nghiệm trên chuột cho thấy adrenalin với liều gấp 25 lần liều

dùng trên người có thể gây quái thai.

Dùng adrenalin trong những tháng cuối của thai kỳ hoặc trong khi sinh có thể gây thiếu oxy cho thai nhi.

Chi nên dùng adrenalin cho phụ nữ mang thai khi những lợi ích thu được vượt quá những nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết thuốc có vào sữa mẹ hay không, nhưng thuốc thường vào sữa mẹ, nên thận trọng không cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các thuốc kích thích giao cảm có thể gây ra rất nhiều tác dụng có hại khác nhau. Phần lớn các tác dụng không mong muốn này giống như những gì xảy ra khi kích thích quá mạnh lên hệ thần kinh giao cảm.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Đau đầu, mệt mỏi, đổ mồ hôi.

Tim mạch: Nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, hồi hộp, đánh trống ngực.

Thần kinh: Run, lo âu, chóng mặt, đau đầu, dị cảm.

Tiêu hóa: Tiết nhiều nước bọt.

Da: tái nhợt, toát mồ hôi

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Loạn nhịp thất.

Tiêu hóa: Kém ăn, buồn nôn, nôn.

Thần kinh: Sợ hãi, bồn chồn, mất ngủ, dễ kích thích.

Tiết niệu - sinh dục: Đái khó, bí đái.

Hô hấp: Khó thở, phù phổi

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tim mạch: Xuất huyết não, phù phổi (do tăng huyết áp), hoại thư (do co mạch), loạn nhịp tim, đau thắt ngực, tụt huyết áp, chóng mặt hoa mắt, ngất xỉu, ngừng tim, hoại tử mô (do adrenalin thoát ra ngoài mạch máu khi tiêm).

Thần kinh: Lú lẫn, rối loạn tâm thần, xuất huyết não.

Chuyển hóa: Rối loạn chuyển hóa, nhất là chuyển hóa glucose.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Vô ý tiêm vào ngón chân, ngón tay, bàn tay, bàn chân có thể gây ra các phản ứng tại chỗ như tím tái, lạnh, mất cảm giác, bầm tím, chảy máu, ban đỏ, tổn thương xương. Nếu xảy ra các dấu hiệu trên, cần đến bác sĩ ngay lập tức.

Cần ngừng thuốc và hỏi ý kiến thầy thuốc khi có xuất hiện những dấu hiệu như tăng nhạy cảm hoặc nếu cảm giác khó chịu xuất hiện và tăng lên trong quá trình dùng thuốc khi phẫu thuật.

Xử lý khi thuốc bị thoát vào mạch máu: Dùng phentolamin làm thuốc giải độc. Trộn 5 mg phentolamin với 9 ml dung dịch natri clorid 0,9%, tiêm một lượng nhỏ hỗn hợp này vào vùng bị thoát mạch. Chỗ bị tái nhợt sẽ hết ngay lập tức. Theo dõi vùng đó. Nếu tái phát hiện tượng tái nhợt, có thể tiêm thêm phentolamin.

Trong khi dùng thuốc, cần theo dõi chức năng phổi, nhịp tim, huyết áp, mức độ tái nhợt ở vị trí truyền, hiện tượng thoát mạch.

Trong quá trình truyền thuốc liên tục, cần theo dõi chức năng tim và huyết áp.

Nếu dùng điều trị tụt huyết áp, cần đánh giá thể tích nội mạch.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Dung dịch tiêm adrenalin có thể dùng tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch, tiêm nội nhãn cầu, tiêm dưới da hoặc nội khí quản. Tiêm dưới da thường hấp thu chậm hơn và kém hiệu quả hơn. Tiêm bắp: Cần tránh tiêm vào mông, nên tiêm vào vùng phía trước bên ngoài của đùi trong trường hợp sốc phản vệ. Cấm tuyệt đối tiêm adrenalin chưa được pha loãng vào tĩnh mạch.

Dạng hít: Dung dịch cần pha loãng, hít trong vòng 15 phút trở lên. **Nội khí quản:** Hòa thuốc trong nước cất. Khi thuốc qua cathete vượt qua đầu của ống khí quản, xịt thuốc nhanh vào khí quản, ngay lập tức bơm nhanh vài lần và tiếp tục ép ngực.

Liều lượng phải được tính toán theo mức độ nặng nhẹ và theo đáp ứng của từng người bệnh.

Gợi ý một số liều:

Choáng phản vệ: Adrenalin là thuốc ưu tiên lựa chọn để điều trị choáng phản vệ. Liều ban đầu nên dùng ở người lớn là tiêm dưới da hoặc tiêm bắp từ 0,3 đến 0,5 ml dung dịch 1:1 000, cứ 20 hoặc 30 phút tiêm nhắc lại một lần. Nếu tiêm bắp hoặc tiêm dưới da không có tác dụng, thì phải dùng đường tĩnh mạch; liều tiêm tĩnh mạch là từ 3 đến 5 ml dung dịch nồng độ 1:10 000; các lần cách nhau từ 5 đến 10 phút. Nếu trụy tim mạch nặng thì phải tiêm trực tiếp adrenalin vào tim. Trong trường hợp sốc, khó thở nặng hay khi có cản trở ở đường hô hấp thì nên dùng đường tĩnh mạch.

Ngừng tim: Adrenalin là thuốc ưu tiên để điều trị ngừng tim. Liều thường được khuyên dùng là tiêm tĩnh mạch từ 0,5 đến 1 mg, cách nhau từ 3 đến 5 phút. Với người đã bị ngừng tim trước khi vào viện thì có khi phải dùng liều cao hơn nhiều (tới 5 mg tiêm tĩnh mạch). Có thể truyền adrenalin liên tục (0,2 đến 0,6 mg/phút), nếu cần thiết. Cũng có thể tiêm thẳng vào tim 0,1 - 1,0 mg adrenalin pha trong vài ml dung dịch muối hay dung dịch glucose đẳng trương. Tiêm adrenalin vào tĩnh mạch, vào khí quản hay vào tim có tác dụng tốt trong điều trị ngừng tim do rung thất. Adrenalin chủ yếu được sử dụng trong trường hợp điều trị rung thất bằng sốc điện thất bại. Liều khuyên dùng ở trẻ em là 7 - 27 microgam/kg (trung bình là 10 microgam/kg).

Sốc nhiễm khuẩn: Trong trường hợp điều trị sốc nhiễm khuẩn nặng bằng truyền dịch, truyền dopamin một mình hoặc kết hợp với dobutamin bị thất bại, thì truyền adrenalin vào tĩnh mạch (0,5 đến 1 microgam/kg/phút) có thể có kết quả tốt.

Cơn hen phế quản nặng: Adrenalin là thuốc có thể được dùng để điều trị cơn hen cấp, do thuốc có tác dụng nhanh và làm giảm phì nè phế quản nên góp phần cải thiện dung tích sống. Adrenalin tiêm dưới da thường có tác dụng ngay tức khắc, nhưng vì tác dụng ngắn nên cứ 20 phút lại phải tiêm lại. Tiêm nhiều liều adrenalin dưới da có thể duy trì tác dụng của liều tiêm đầu tiên mà không gây tích lũy thuốc. Liều 0,5 mg adrenalin tiêm dưới da được coi là liều tối ưu để điều trị cơn hen cấp tính tốt, mà lại tác động ít nhất lên hệ tim - mạch. Không nên coi tăng huyết áp và tim nhanh là chống chỉ định đối với dùng adrenalin liều này, nếu người bệnh không bị bệnh tăng huyết áp hay bệnh tim từ trước.

Thở khò khè ở trẻ nhỏ: Adrenalin tiêm dưới da có tác dụng tốt để điều hòa cơn khò khè rít ở trẻ dưới 2 tuổi. Adrenalin (1 mg/1 ml) được tiêm với liều 0,01 ml/kg.

Đục nhân mắt: Nhỏ vào trong nhãn cầu dung dịch adrenalin 1 : 1 000 000 có tác dụng duy trì giãn đồng tử tốt và an toàn trong lúc mổ.

Ngộ độc cloroquin: Kết hợp diazepam và adrenalin cùng với hô hấp hỗ trợ có thể có tác dụng tốt để điều trị ngộ độc cloroquin. Adrenalin liều 0,25 microgam/kg tiêm tĩnh mạch bằng bơm tiêm tự động, sau đó truyền với liều 0,25 microgam/kg/phút cho đến khi huyết áp tâm thu cao hơn 100 mm Hg.

Viêm thanh - khí quản: Adrenalin dạng khí dung racemic hoặc levo - adrenalin cùng với các thuốc khác, bao gồm cả các steroid (như dexamethason) và dạng thuốc phun sương có tác dụng trong điều trị viêm thanh - khí quản gây khó thở ở trẻ từ 6 tháng đến 6 tuổi.

Glôcôm: Nhỏ adrenalin vào mắt bị glôcôm góc mở nguyên phát có tác dụng làm giảm kéo dài nhãn áp và gây co mạch màng tiếp hợp. Trong điều trị glôcôm góc mở nguyên phát và các glôcôm mạn tính khác, adrenalin thường được chỉ định bổ sung để chống co đồng tử.

Dùng phối hợp với timolol (sau 2 tuần dùng timolol thì dùng thêm adrenalin) có tác dụng tốt hơn.

Chảy máu đường tiêu hóa trên: Tiêm adrenalin qua nội soi có tác dụng tốt để điều trị các vết loét chảy máu ở người bệnh bị chảy máu đường tiêu hóa trên. Tiêm 0,5 ml dung dịch adrenalin (1:10 000) chia làm nhiều mũi vào giữa và xung quanh ổ chảy máu cho đến khi máu ngừng chảy.

Herpes simplex: Bôi dung dịch adrenalin (1:1 000) vào chỗ tổn thương có tác dụng làm giảm rất nhanh các triệu chứng và thúc đẩy quá trình liền sẹo. Bôi 30 phút một lần hoặc tùy yêu cầu nhằm duy trì vùng được bôi có màu nhạt trong 3 - 4 giờ đầu tiên.

Giảm đau trong sản khoa: Adrenalin thường được cho thêm vào các thuốc tê tại chỗ để tăng giảm đau hoặc để tăng cường và kéo dài gây tê ngoài màng cứng. Thêm 0,2 mg adrenalin vào hỗn hợp thuốc gây tê có 10 microgam sufentanil và 2,5 mg bupivacain có tác dụng kéo dài giảm đau khi đe mà không gây tác dụng phụ có ý nghĩa lâm sàng cho cả thai nhi lẫn người mẹ. Thêm adrenalin vào hỗn hợp sufentanil và bupivacain kéo dài đáng kể thời gian tê và làm giảm cảm giác mà không ảnh hưởng đến vận động.

Gây tê tại chỗ: Phối hợp adrenalin với các dung dịch thuốc tê tại chỗ (như tetracain/adrenalin/cocain hay tetracain/lidocain/adrenalin) có tác dụng giảm đau tốt trong một số tiểu phẫu thuật (khâu các vết rách không bị nhiễm khuẩn hay phứa tạp ở mặt và da đầu) ở trẻ em. Dương vật cương đau (priapism): Tiêm riêng adrenalin vào dương vật hay kết hợp với tiêm bắp leuprolid có tác dụng điều trị cơn đau dương vật. Tiêm vào dương vật 20 ml adrenalin 1:1 000 000 trong dung dịch natri clorid 0,9%, vừa tiêm, vừa hút ra.

Tương tác thuốc

Thuốc chẹn beta: Tác dụng làm tăng huyết áp của adrenalin tăng lên một cách đáng kể ở người bệnh dùng thuốc chẹn beta không chọn lọc như propranolol. Có thể xảy ra phản ứng tăng huyết áp và/hoặc chậm nhịp tim đáng kể, nguy hiểm tới tính mạng. Không được dùng thuốc ức chế beta không chọn lọc (như propranolol) cho người bị hen, vì có thể gây ra co thắt phế quản.

Thuốc ức chế mono amino oxydase (MAO): Tác dụng làm tăng huyết áp của adrenalin có thể không thay đổi hoặc chỉ thay đổi ít ở người bệnh có dùng thuốc ức chế MAO.

Thuốc gây mê: Người bệnh bị gây mê bằng các thuốc mê bay hơi (cyclopropan, enfluran, halothan, isofluran, fluroxen, methoxyfluran, diethyl ether) có nguy cơ bị loạn nhịp tim nếu dùng adrenalin, trừ khi với liều rất nhỏ. Liều adrenalin không được quá 1 microgam/kg/30 phút nếu có dùng halothan; không được quá 3 microgam/kg/30 phút nếu dùng enfluran hay isofluran để đề phòng loạn nhịp thất. Trẻ em ít bị hơn.

Alkaloid của Rauwolfia: Khi có các alkaloid của *Rauwolfia*, thì tác dụng tăng huyết áp của adrenalin hơi tăng lên.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng: Người bệnh được điều trị bằng thuốc chống trầm cảm ba vòng có đáp ứng rất mạnh khi được tiêm adrenalin (tăng huyết áp, rối loạn nhịp tim...). Ngay các thuốc gây tê tại chỗ có adrenalin cũng không nên dùng cho những người bệnh này. **Ma hoàng, yohimbin:** Tránh dùng đồng thời vì có thể gây kích thích thần kinh trung ương.

Tương kỵ

Adrenalin tương kỵ với các dung dịch kiềm (như natri bicarbonat).

Quá liều và xử trí

Do các tác dụng có hại của adrenalin tồn tại rất ngắn, vì adrenalin bị khử hoạt rất nhanh trong cơ thể, nên việc điều trị các phản ứng ngộ độc ở người bệnh nhạy cảm với thuốc hay do dùng quá liều chủ yếu là điều trị hỗ trợ. Tiêm ngay thuốc có tác dụng chẹn alpha (phentolamin), sau đó tiêm thuốc có tác dụng chẹn beta

(propranolol) để chống lại tác dụng gây co mạch và loạn nhịp của adrenalin. Có thể dùng thuốc có tác dụng gây giãn mạch nhanh (glyceryl trinitrat).

Độ ổn định và bảo quản

Adrenalin nhạy cảm với ánh sáng và không khí.

Bảo quản thuốc ở tủ lạnh (2 - 8 °C), không để nơi nóng và tránh ánh sáng.

Phải bỏ nếu thấy thuốc chuyển sang màu nâu - hồng hoặc có cặn.

Thông tin qui chế

Epinephrin tatrat và epinephrin hydrochlorid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

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

Tên thương mại

Adrenalin.

EPIRUBICIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Epirubicin hydrochloride.

Mã ATC: L01DB03.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư nhóm anthracyclin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm tĩnh mạch: Lọ 25 ml và 100 ml (nồng độ 2 mg/ml).

Thuốc bột pha tiêm: Lọ 10 mg; lọ 50 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Epirubicin là 4'-epime của doxorubicin và là dẫn chất bán tổng hợp của daunorubicin. Thuốc thuộc nhóm anthracyclin có tác dụng gây độc tế bào tương tự như doxorubicin và daunorubicin. Cơ chế tác dụng được cho là thuốc tạo thành một phức hợp với DNA bằng cách xen vào giữa các cặp base dẫn đến ức chế tổng hợp DNA và ức chế tổng hợp RNA phụ thuộc DNA. Sự tổng hợp protein cũng bị ức chế. Sự xen kẽ của thuốc vào giữa các cặp base kích hoạt topoisomerase làm tách rời DNA và tế bào bị chết. DNA helicase cũng bị ức chế nên sự sao chép và phiên mã bị ngăn chặn. Epirubicin còn tạo ra các gốc tự do độc với tế bào. Các nghiên cứu trên động vật và test *in vitro* cho thấy cơ chế tác dụng và tác dụng chống khối u của epirubicin và doxorubicin tương tự nhau nhưng epirubicin có chi số điều trị tốt hơn, ít độc tính về huyết học và tim hơn khi dùng liều tương đương tính theo mol. Để gây mức độ suy тủy tương đương, liều epirubicin có thể cao hơn liều doxorubicin khoảng 20%. Do có cùng cơ chế tác dụng, epirubicin và doxorubicin có phổ tác dụng tương tự chống nhiều u ác và ung thư máu. *In vitro* có sự kháng chéo hoàn toàn giữa 2 anthracyclin này.

Thuốc được dùng để điều trị ung thư vú và ung thư bờ mặt bằng quang. Epirubicin còn được dùng kết hợp với các thuốc chống ung thư khác để điều trị bệnh bạch cầu cấp, u lympho, đa u tủy xương, một số khối u rắn như ung thư Wilm's, ung thư dạ dày.

Dược động học

Sau khi tiêm tĩnh mạch liều 90 mg/m² và 120 mg/m² cho bệnh nhân ung thư, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết thanh tương ứng là 817 nanogam/ml và 1184 nanogam/ml. Nếu tiêm liều 150 mg/m², nồng độ đỉnh trong huyết thanh là 3088 nanogam/ml đạt được sau 14 phút. Truyền tĩnh mạch liên tục epirubicin liều 6 mg/m²/ngày: nồng độ ổn định trong huyết thanh đạt được sau 78 giờ và dao động từ 3 đến 15 microgam/lít; nồng độ epirubicin tương ứng là 0,4 - 4 microgam/lít. 77% thuốc gắn vào protein.

Epirubicin được phân bố rất nhanh và nhiều vào các mô, nửa đời

phân bố là 0,13 - 0,21 giờ. Thể tích phân bố trung bình sau một liều 60 - 150 mg/m² là 21 - 27 lít/kg. Epirubicin bị chuyển hóa mạnh ở gan, tạo thành epirubicinol (13-hydroxyepirubicin) có hoạt tính và một lượng đáng kể các dẫn xuất glucuronid không có hoạt tính. Epirubicin được đào thải chủ yếu qua mật; nửa đời đào thải huyết tương vào khoảng 30 - 40 giờ. Nửa đời đào thải của epirubicinol là 20 - 31 giờ. Khoảng 20 - 27% được đào thải qua thận, trong đó 6% là dưới dạng không đổi, còn lại là dưới dạng epirubicinol và các chất chuyển hóa khác. 10% liều được tìm thấy trong nước tiểu trong vòng 48 giờ. Thanh thải toàn thân là 1 - 1,5 lít/phút. Thuốc không qua hàng rào máu - não.

Chỉ định

Ung thư vú.

Ung thư bờ mặt bằng quang.

Chống chỉ định

Người quá mẫn với epirubicin, với các anthracyclin, các anthracenedion hoặc với bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Người bệnh có số lượng bạch cầu trung tính dưới $1,5 \times 10^9/\text{lit}$ ($1\ 500/\text{mm}^3$).

Người bị bệnh cơ tim nặng, suy gan, người mới bị nhồi máu cơ tim.

Người từng được điều trị bằng anthracyclin với liều tích tụ tối đa.

Thận trọng

Trẻ em và người già có nguy cơ cao bị độc lây tim.

Người bị suy gan: Không dùng cho người bị suy gan nặng. Phải giảm liều ở người bị suy gan nhẹ và vừa.

Người bị suy thận: Phải giảm liều ở người bị suy thận nặng.

Người bị suy tủy xương: Cần phải giảm liều.

Epirubicin rất độc và phải được các thầy thuốc chuyên khoa có kinh nghiệm chỉ định và giám sát điều trị. Bệnh nhân phải được thông báo các triệu chứng nhiễm độc do thuốc (viêm miệng, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, nhiễm khuẩn toàn thân) trước khi bắt đầu trị liệu bằng epirubicin. Trước và trong khi điều trị bằng epirubicin, phải theo dõi các chỉ số huyết học, chức năng gan, thận và tim. Phải giám sát các biểu hiện lâm sàng của suy tủy (giảm bạch cầu hạt, nhiễm khuẩn) và nhiễm độc tim (suy tim sung huyết) do liều tích lũy của epirubicin, đặc biệt là ở người cao tuổi và trẻ em. Phải ngừng ngay epirubicin khi có dấu hiệu đầu tiên của chức năng tim bị tổn thương.

Thời kỳ mang thai

Epirubicin gây đột biến, ung thư. Không dùng epirubicin cho phụ nữ mang thai. Cần giải thích cho phụ nữ trong tuổi sinh đẻ biết về các nguy hiểm với thai khi dùng epirubicin. Người đang được điều trị bằng epirubicin cần tránh mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không biết rõ epirubicin có được phân bố trong sữa không. Tuy nhiên, vì các anthracyclin khác có vào sữa và do epirubicin có khả năng gây ra các phản ứng phụ rất nặng ở trẻ nên người mẹ phải ngừng cho con bú khi được điều trị bằng epirubicin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Epirubicin hydrochlorid là thuốc có độc tính cao, chỉ số điều trị thấp. Đáp ứng điều trị thường đi kèm với dấu hiệu bị ngộ độc. Tác dụng độc chính của thuốc là lên các mô bình thường tăng sinh nhanh, nhất là của tủy xương, ống tiêu hóa, niêm mạc miệng, nang lông. Toàn thân: Sốt, chán ăn, nhiễm khuẩn, phản vệ (hiếm).

Tại chỗ: Kích ứng tĩnh mạch, hoại tử ở chỗ thoát mạch khi tiêm.

Da, niêm mạc: Rụng tóc, viêm niêm mạc, da và móng bị sẫm màu, mẩn cảm với ánh sáng, viêm kết mạc, viêm giác mạc, nổi mẩn, ngứa, nổi ban.

Máu: Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt có phục hồi; bạch cầu giảm vào ngày 10 - 14; trở về mức trước khi dùng thuốc vào ngày

21. Tủy xương có thể bị ức chế mạnh. Tác dụng phụ thuộc liều.

Tiêu hóa: Nôn, buồn nôn, ỉa chảy.

Tim mạch: Các biểu hiện sớm là nhịp nhanh xoang, điện tâm đồ bất thường (sóng ST-T biến đổi không đặc hiệu), block nhĩ thất, nhịp nhanh thất. Các biểu hiện muộn: Tổn thương cơ tim, giảm phân số bơm máu của thất trái, suy tim sung huyết có thể dẫn đến tử vong. Nguy cơ ngộ độc lây tim tăng nếu có bệnh tim trước đó, chiết xạ vùng trung thất, vùng trước tim, đã được điều trị trước đó bằng các anthracyclin hoặc anthracedion, dùng đồng thời với các thuốc có độc tính với tim. Tác dụng độc lây tim phụ thuộc vào liều epirubicin tích tụ và biểu hiện giới hạn liều tích tụ gây độc. Xác suất bị suy tim lây với liều tích tụ epirubicin lây với liều 550, 700 và 900 mg/m² là 0,9; 1,6 và 3,3%. Nguy cơ suy tim lây tăng nhanh khi tổng liều tích tụ vượt quá 900 mg/m². Cần đánh giá phân số tổng máu của tâm thất trái thường xuyên và ngừng thuốc ngay khi có dấu hiệu suy tim. Với các bệnh nhân có nguy cơ cao bị nhiễm độc epirubicin phải theo dõi thật chặt chẽ chức năng tim và cân nhắc lợi ích của dùng thuốc với nguy cơ bị suy tim. Viêm tắc tĩnh mạch, huyết khối động mạch, tắc động mạch phổi có thể xảy ra.

Thần kinh: Cơn bốc hỏa, ngủ vùi.

Tiết niệu, sinh dục: Vô kinh không hồi phục ở phụ nữ, có thể gây rối loạn thể nhiễm sắc ở tinh trùng người. Bệnh nhân nam được điều trị bằng epirubicin cần dùng biện pháp tránh thai.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Epirubicin kích ứng mô rất mạnh nên được dùng theo đường tĩnh mạch, không được tiêm bắp thịt hoặc dưới da. Dung dịch để dùng phải được pha bởi người có kinh nghiệm, không mang thai và phải mang phương tiện bảo vệ (ví dụ: găng cao su). Phải rửa tay sau khi đã tháo bỏ găng. Nếu da, niêm mạc, mắt bị tiếp xúc với thuốc thì phải rửa ngay bằng thật nhiều nước, xà phòng và nước hoặc dung dịch natri bicarbonat. Tránh dùng bàn chải cứng làm xước da và phải theo dõi y khoa ngay. Trước khi dùng phải kiểm tra các dung dịch epirubicin để tiêm xem có vẫn độc hay thay đổi màu sắc không. Không nên tiêm trực tiếp thuốc vào tĩnh mạch mà phải truyền vào tĩnh mạch thuốc pha trong dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dextrose 5%, thời gian tiêm là từ 3 đến 5 phút. Nếu truyền tĩnh mạch thì thời gian truyền có thể tới 30 phút. Tránh dùng các tĩnh mạch ở trên khớp hoặc tĩnh mạch ở xa. Tránh tiêm vào các tĩnh mạch nhỏ hoặc tiêm nhiều lần vào cùng một tĩnh mạch vì tĩnh mạch dễ bị xơ cứng. Phải hết sức tránh, không được để thuốc thoát khỏi mạch. Tốc độ truyền phụ thuộc vào thể tích dịch truyền và liều, thường là khoảng 3 - 20 phút. Nếu thấy nổi ban đỏ dọc theo tĩnh mạch được truyền hoặc cơn bốc hỏa ở mặt thì có thể là do truyền quá nhanh và sau đó có thể bị viêm tĩnh mạch tại chỗ hoặc viêm tắc tĩnh mạch. Thuốc có thể thoát mạch mà không có triệu chứng đau rát, thậm chí ngay cả khi hút máu qua kim truyền vẫn thấy máu trở về bình thường. Nếu có bất kỳ dấu hiệu nào là thuốc thoát mạch thì phải ngừng ngay và tìm chỗ khác để truyền. Epirubicin dễ gây nôn; có thể cho thuốc chống nôn trước khi dùng thuốc.

Liều dùng:

Để có kết quả điều trị tốt nhất với ít tác dụng phụ nhất, liều epirubicin phải được căn cứ vào đáp ứng lâm sàng, tim mạch, gan, thận, huyết học cũng như dung nạp thuốc của bệnh nhân và vào hóa trị liệu, xạ trị đang được sử dụng.

Nếu dùng epirubicin một mình thì liều thường dùng là 60 - 90 mg/m² tiêm một lần; lặp lại sau 3 tuần; có thể chia liều này cho 2 - 3 ngày nếu cần. Để điều trị ung thư giai đoạn cuối, dùng 12,5 - 25 mg/m², tuần 1 lần.

Điều trị ung thư vú sau phẫu thuật có hạch nách: Liều ban đầu được khuyên dùng là 100 - 120 mg/m² được tiêm vào ngày 1 của

chu kỳ hoặc chia làm 2 liều đều nhau tiêm vào ngày 1 và ngày 8 của mỗi chu kỳ. Liều này được lặp lại cách nhau 3 - 4 tuần. Trong thử nghiệm lâm sàng phác đồ 1 (FEC-100), 100 mg/m² epirubicin, 500 mg/m² fluorouracil và 500 mg/m² cyclophosphamid tất cả được truyền tĩnh mạch vào ngày 1, chu kỳ là 21 ngày và dùng trong 6 chu kỳ. Trong thử nghiệm phác đồ 2 (CEF-120), 60 mg/m² epirubicin và 500 mg/m² fluorouracil được truyền tĩnh mạch vào ngày 1 và ngày 8 của mỗi chu kỳ, kết hợp với uống 75 mg/m² cyclophosphamid vào ngày 1 và ngày 14 của mỗi chu kỳ; chu kỳ dài 28 ngày, trị liệu kéo dài 6 chu kỳ. Trong thời gian trị liệu có thể dùng đồng thời cotrimoxazol hoặc 1 fluoroquinolon để phòng nhiễm khuẩn. Sau chu kỳ điều trị đầu tiên phải xem xét việc chinh liều dựa vào độc tính lên huyết học và ngoài huyết học. Nếu sau chu kỳ điều trị mà bệnh nhân có tiểu cầu giảm < 5,0 × 10¹⁰/lit (50 000/mm³), số lượng bạch cầu trung tính < 2,5 × 10⁸/lit (250/mm³), có sót giảm bạch cầu hoặc bị nhiễm độc độ 3 hoặc 4 thì liều của mỗi thuốc chống ung thư cho ngày 1 của chu kỳ tiếp theo chỉ là 75% liều của chu kỳ trước. Ngày 1 của chu kỳ tiếp theo phải hoãn lại cho đến khi số lượng tiểu cầu ít nhất cũng phải là 1,0 × 10¹¹/lit (100 000/mm³), số lượng bạch cầu trung tính ít nhất là 1,5 × 10⁹/lit (1 500/mm³) và nhiễm độc không phải huyết học máu giảm xuống độ 1 hoặc tốt hơn. Với bệnh nhân dùng phác đồ liều chia nhỏ 2 lần vào ngày 1 và ngày 8 của chu kỳ thì liều anthracyclin, fluorouracil và cyclophosphamid vào ngày 8 chỉ bằng 75% liều của ngày 1 nếu số lượng tiểu cầu là 7,5 × 10¹⁰/lit (75 000-100 000/mm³); số lượng bạch cầu trung tính là 1,0 × 10⁹/lit (1 000 - 1 499/mm³). Nếu số lượng tiểu cầu vào ngày 8 < 7,5 × 10¹⁰/lit (75 000/mm³) hoặc số lượng bạch cầu trung tính 1,0 × 10⁹/lit < 1 000/mm³, hoặc bị nhiễm độc không phải huyết học độ 3 hoặc 4 thì không dùng các thuốc này vào ngày 8.

Điều trị ung thư bằng quang: Truyền nhỏ giọt thuốc vào bằng quang; mỗi tuần 50mg trong 50 ml dung dịch natri clorid 0,9% hoặc nước cất để được dung dịch có nồng độ 0,1%, dùng trong 8 tuần. Nếu có dấu hiệu viêm bằng quang do hóa chất thì giảm liều mỗi tuần xuống còn 30 mg trong 50 ml. Với carcinom tại chỗ, nếu dung nạp được thì có thể tăng liều tối 80 mg trong 50 ml mỗi tuần. Để tránh tái phát ở bệnh nhân đã cắt bỏ khối u qua niệu đạo dùng liều 50 mg/tuần trong 4 tuần; sau đó 50 mg mỗi tháng 1 lần trong 11 tháng. Phải giữ các dung dịch ở trong bằng quang 1 giờ sau khi được bơm vào.

Kết hợp xạ trị với epirubicin làm tăng độc tính lên tế bào; bởi vậy thường không kết hợp xạ trị với các thuốc chống ung thư. Xạ trị được hoãn lại khi hóa trị đã chấm dứt để tránh độc tính chồng lén nhau. Epirubicin làm tăng độc tính của tia xạ lên tế bào. Dùng epirubicin sau xạ trị có thể gây đáp ứng viêm nhức lại ở chỗ bị chiếu xạ.

Trường hợp đặc biệt:

Suy tủy (do điều trị mạnh hoặc có từ trước, hoặc tủy thâm nhiễm ung thư): Giảm liều epirubicin chu kỳ ban đầu còn 75 - 90 mg/m². Suy gan: Phải giảm liều. Trong thử nghiệm lâm sàng, nồng độ bilirubin huyết thanh 1,2 - 3 mg/100 ml, hoặc nồng độ AST gấp 2 - 4 lần giới hạn trên của bình thường: giảm 50% liều epirubicin ban đầu được khuyến cáo. Nếu bilirubin > 3 mg/100 ml hoặc nồng độ AST gấp 4 lần giới hạn trên của bình thường: dùng 25% liều ban đầu. Nếu suy gan nặng: không dùng epirubicin.

Suy thận nặng (nồng độ creatinin huyết thanh > 5 mg/100 ml): Có thể phải giảm liều. Chưa có số liệu nghiên cứu trên người đang được thẩm phán.

Tương tác thuốc

Epirubicin tương tác với các thuốc chống ung thư khác: Làm tăng tác dụng được lý cũng như độc tính của nhau. Nếu dùng kết hợp với các thuốc chống ung thư khác thì phải giảm liều epirubicin.

Dùng epirubicin ngay sau paclitaxel làm tăng độc tính của epirubicin, có thể do paclitaxel làm epirubicin chậm chuyển thành epirubicinol là chất chuyển hóa ít độc lên tủy xương hơn.

Epirubicin và thuốc có độc tính lên tim: Các thuốc có tác dụng lên tim có khả năng gây suy tim ứ máu (ví dụ; các thuốc chẹn kênh calci như verapamil).

Epirubicin và chiếu xạ: Có thể làm tăng độc tính và phản ứng viêm ở chỗ bị chiếu tia

Cimetidin làm tăng nồng độ epirubicin.

Epirubicin và các thuốc có tác dụng lên gan: epirubicin bị chuyển hóa mạnh ở gan nên chức năng gan có thể bị thay đổi khi dùng đồng thời với các thuốc có tác động lên gan, ảnh hưởng lên chuyển hóa, được động, tác dụng và độc tính của các thuốc đó.

Epirubicin làm giảm hấp thu phenytoin.

Epirubicin ức chế chuyển hóa của fluorouracil.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, ở nhiệt độ 2 - 8 °C, tránh ánh sáng.

Với nồng độ dùng trong điều trị, epirubicin không bị ánh sáng phân hủy đáng kể; do đó không cần thiết phải đặc biệt tránh ánh sáng trong khi dùng. Tuy nhiên, ở nồng độ thấp (dưới 500 microgam/ml) thì thuốc bị ánh sáng phân hủy nhiều.

Tương ky

Epirubicin hydrochlorid gây kết tủa với heparin và fluorouracil.

Epirubicin tương ky với dung dịch có pH kiềm.

Không được trộn epirubicin với các thuốc khác trong cùng một bơm tiêm.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Còn thiếu tài liệu về quá liều epirubicin. Do việc điều trị bằng epirubicin chỉ được tiến hành tại các trung tâm chuyên khoa nên ít xảy ra ngộ độc do quá liều. Các triệu chứng quá liều có thể là đau miệng, cảm giác rét run, phân có máu (tươi hoặc đen), ho ra máu, thiếu niệu, khó thở, nghẹn.

Xử trí: Điều trị hỗ trợ bao gồm kháng sinh liệu pháp, truyền máu, truyền tiêu cầu, các yếu tố kích thích quần thể tế bào (colony stimulating factors), chăm sóc tăng cường cho tới khi hết các triệu chứng nhiễm độc. Cần theo dõi cẩn thận vì suy tim, giảm huyết cầu có thể xảy ra sau nhiều tháng.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

4-Epeedo-50; Epibra; Episindan; Farmorubicina; Maxtecine; Otiden 10; Otiden 50.

ERGOMETRIN (Ergonovin)

Tên chung quốc tế: Ergometrine.

Mã ATC: G02AB03.

Loại thuốc: Tăng co bóp cơ tử cung/ Alcaloid của nấm cưa gà

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén ergometrin maleat: 0,2 mg.

Ống tiêm ergometrin maleat: 0,2 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ergometrin maleat (ergonovin maleat) là một amin alcaloid của nấm cưa gà, có tác dụng trên tử cung mạnh hơn nhiều so với phần

lớn các alcaloid khác của nấm cưa gà, đặc biệt trên tử cung lúc chuyển dạ đẻ. Tác dụng chính là gây co tử cung mạnh, nhưng với liều cao, tác dụng co kéo dài, không có hoặc có rất ít thời kỳ cơ thư giãn, trái với oxytocin làm tử cung co nhịp nhàng và sinh lý hơn.

Ergometrin làm tăng biên độ, tần suất co tử cung, tăng trương lực cơ tử cung nên làm giảm chảy máu. Ergometrin cũng gây co mạch, chủ yếu các tĩnh mạch, gây tăng áp lực tĩnh mạch trung tâm, tăng huyết áp. Thuốc được coi là có tác dụng co cơ trơn thông qua hoạt tính hỗn hợp chủ vận - đối kháng ở các thụ thể alpha-adrenergic, dopaminergic, và tryptaminergic. Do tính chất tác dụng khác nhau trên tử cung, hiện nay oxytocin thường được khuyến cáo dùng để dự phòng và điều trị xuất huyết sau đẻ và sau sảy thai vì oxytocin bền vững hơn ergometrin. Tuy vậy, vẫn có thể dùng ergometrin khi không có sẵn oxytocin hoặc trong trường hợp cấp cứu.

Ergometrin đã từng được dùng làm test kích thích trong chẩn đoán đau thắt ngực Prinzmetal, nhưng hiện nay không được khuyến cáo. Ergometrin còn làm co thắt mạch máu, làm tăng huyết áp và đôi khi, tuy hiếm gặp, gây thiếu máu ngoại vi, thậm chí gây hoại tử.

Sau sảy thai tự nhiên hoặc phá thai điều trị hoặc đẻ non, các chỉ định sau khi ra thai của ergometrin, oxytocin để hạn chế chảy máu và duy trì trương lực tử cung cũng tương tự như các chỉ định sau khi đẻ đủ tháng.

Dược động học

Ergometrin maleat được hấp thu nhanh sau khi uống và tiêm bắp. Khởi đầu tác dụng sau tiêm bắp là 2 - 5 phút và uống là 6 - 15 phút. Thuốc tác dụng kéo dài khi tiêm bắp là 3 giờ, tiêm tĩnh mạch là 45 phút và uống là 3 giờ. Thuốc được chuyển hóa ở gan. Nửa đời thai trừ tiêm tĩnh mạch là 120 phút. Thai trừ qua phân, một ít qua nước tiểu.

Chỉ định

Phòng hoặc điều trị chảy máu tử cung sau đẻ hoặc sau sảy thai do tử cung mất trương lực hoặc co hồi không tốt.

Chống chỉ định

Đau thắt ngực không ổn định, mới bị nhồi máu cơ tim, tiền sử tai biến mạch máu não, tăng huyết áp nặng, tiền sử con thiếu máu cục bộ não thoáng qua, bệnh mạch vành, sán giật, tiền sán giật, bệnh mạch máu ngoại vi tắc nghẽn, hiện tượng Raynaud nặng, dị ứng, quá mẫn hoặc không dung nạp ergometrin, doa sẩy thai tự nhiên, kích thích chuyển dạ, giai đoạn đầu và hai chuyển dạ đẻ, suy gan, suy thận.

Thận trọng

Vì ergometrin, có thể gây các tai biến nặng tim mạch nên phải hết sức thận trọng, tốt nhất là không dùng cho người bị tăng huyết áp, bệnh tim, nỗi tắt tĩnh mạch - nhĩ, hẹp van 2 lá hoặc bệnh mạch tắc nghẽn.

Cần tránh dùng kéo dài ergometrin, vì có thể gây nhiễm độc nấm cưa gà ở người nhạy cảm.

Cần thận trọng dùng cho người nhiễm khuẩn huyết, suy gan, suy thận, người đẻ nhiều lần.

Cần rất thận trọng dùng cho người nhiễm HIV xuất huyết sau đẻ do tử cung mất trương lực, vì ergometrin tương tác với các thuốc ức chế CYP 3A4 trong đó có các thuốc ức chế protease HIV, delavirdin hoặc nevirapin: chống chỉ định phối hợp.

Thời kỳ mang thai

Chống chỉ định dùng ergometrin trong thời kỳ mang thai. Co cứng cơ dạng uốn ván có thể dẫn đến giảm lưu lượng máu ở tử cung và nguy hại cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Các alcaloid nấm cưa gà bài xuất vào sữa mẹ. Mặc dù chưa có

thông báo ergometrin ức chế tiết sữa, các alcaloid nấm cưa gà khác ức chế tiết sữa. Các nghiên cứu cho thấy ergometrin ảnh hưởng đến bài tiết prolactin trong thời kỳ ngay sau đẻ, như vậy có thể làm chậm hoặc giảm tiết sữa nếu dùng thuốc kéo dài.

Các alcaloid nấm cưa gà có tiềm năng gây ngộ độc nấm cưa gà mạn tính ở trẻ em, nếu dùng liều cao hơn liều khuyến cáo hoặc dùng trong một thời gian dài hơn quy định.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Nhịp tim chậm, co thắt mạch vành (đau thắt ngực), đánh trống ngực.

Tiêu hóa: Đau bụng, ỉa chảy.

Toàn thân: Nhức đầu, chóng mặt, ù tai.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng dị ứng, kể cả sốc.

Tim mạch: Ngừng tim hoặc loạn nhịp thất (bao gồm rung thất, nhịp tim nhanh), tăng huyết áp, nhồi máu cơ tim, co thắt mạch ngoại vi phụ thuộc liều (ngứa da, đau tay, đau chân hoặc phần dưới lưng, nhợt nhạt hoặc lạnh tay, chân, yếu chân).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Vì nguy cơ tác dụng không mong muốn trầm trọng tăng lên khi dùng ergometrin đường tĩnh mạch, nên chỉ nên dùng cách này trong cấp cứu, thí dụ chảy máu tử cung quá nhiều.

Nếu dùng đường tĩnh mạch, phải tiêm chậm trong ít nhất 1 phút. Một số nhà lâm sàng khuyên nên pha loãng dung dịch tới thể tích 5 ml với natri clorid 0,9% trước khi tiêm. Có thể uống thuốc chống nôn, thí dụ prochlorperazine trước khi dùng ergometrin.

Ergometrin có thể uống, tiêm bắp hoặc khi cần thiết tiêm tĩnh mạch.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Uống, đặt dưới lưỡi, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch. Chỉ tiêm tĩnh mạch trường hợp cấp cứu, nặng. Phải tiêm tĩnh mạch chậm, ít nhất trong 1 phút. Có thể pha loãng liều tiêm tĩnh mạch vào 5 ml dung dịch natri clorid 0,9% trước khi tiêm.

Liều dùng:

Dự phòng và điều trị xuất huyết sau đẻ (khi vai trước thai nhi đã ra, hoặc ngay sau khi em bé đã ra): Tiêm bắp 0,2 mg (200 microgam). Liều này có thể lặp lại, nếu cần trong vòng 2 - 4 giờ. Sau khi tiêm bắp, để giảm thiểu xuất huyết sau đẻ, có thể cho uống 0,2 - 0,4 mg cách 6 - 12 giờ cho tới khi đã qua giai đoạn mất trương lực (thường 48 giờ), có thể giảm liều để tử cung bớt co cứng.

Trường hợp cấp cứu: Xuất huyết tử cung ở ạ (khi vai trước thai nhi đã ra, hoặc ngay sau khi em bé đã ra), tiêm tĩnh mạch chậm ít nhất trong 1 phút 0,2 mg (200 microgam) hoặc 0,25 - 0,5 mg (250 - 500 microgam) để giảm nguy cơ tai biến phụ, đặc biệt tăng huyết áp. Sau khi tiêm, có thể cho uống 200 - 400 microgam mỗi ngày 2 - 4 lần cho tới khi qua khỏi nguy cơ tử cung không trương lực (thường là 48 giờ).

Tương tác thuốc

Tránh dùng phối hợp (chống chỉ định): Efavirenz, Posaconazol, thuốc ức chế protease, thuốc chủ vận thụ thể serotonin 5-HT1D, sibutramin, voriconazol.

Tăng tác dụng/độc tính:

Ergotamin có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của các thuốc chủ vận thụ thể serotonin 5-HT1D (triptan), các thuốc điều hoà serotonin.

Nồng độ/tác dụng của ergometrin có thể tăng lên do: Almotriptan, amrenavir, atazanavir, azithromycin, bocaprevir, clarithromycin, clotrimazol, darunavir, delavirdin, dinoproston, dirithromycin, dopamin, efavirenz, eletriptan, erythromycin, fluconazol, fluoxetine,

flevoxamin, fosamprenavir, frovatriptan, indinavir, itraconazol, josamycin, ketoconazol, lopinavir, meparticin, metronidazol, miokamycin, naratriptan, nefazodon, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, rizatriptan, saquinavir, spiramycin, roxithromycin, rokitamycin, sumatriptan, telaprevir, tipranavir, troleandomycin, voriconazol, zileuton, zolmitriptan.

Độ ổn định và bảo quản

Ergometrin maleat sẫm màu theo thời gian và khi tiếp xúc với ánh sáng. Phải bảo quản ống tiêm ergometrin tốt nhất là dưới 8 °C và tránh ánh sáng. Tuy nhiên một số nhà sản xuất thuốc tiêm ergometrin maleat nói thuốc có thể bảo quản ở 15 - 30 °C trong vòng 60 - 90 ngày. Viên nén và thuốc tiêm ergometrin phải bảo quản trong đồ đựng tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Các ống tiêm ergometrin maleat tương kỵ với nhiều thuốc khác nhau, nhưng sự tương kỵ phụ thuộc vào nhiều yếu tố (thí dụ nồng độ, pH và nhiệt độ).

Quá liều và xử trí

Triệu chứng quá liều cấp:

Dau thắt ngực, tim đập chậm, lú lẫn, buồn ngủ, mạch nhanh, yếu, co đồng tử, co mạch ngoại vi nặng (các chi lạnh, nhợt hoặc tê cứng; đau co, da lạnh) ức chế hô hấp; co giật; mất ý thức; khát bất thường, tử cung co cứng kiểu tetani.

Triệu chứng quá liều慢:

Cảm giác như kiến bò dưới da; hoại tử khô, liệt nửa người, viêm tắc tĩnh mạch. Chú ý: Nếu dùng thuốc đúng thì không có quá liều慢 tính.

Xử trí:

Nhưng ngay ergometrin. Vì không có thuốc đối kháng đặc hiệu nên điều trị chủ yếu là triệu chứng và hỗ trợ, gồm có:

Làm giảm hấp thu: Gây nôn, hoặc rửa dạ dày (nếu do uống) than hoạt. Không rõ gây lợi niệu cưỡng bức, thẩm phân phúc mạc, thẩm phân máu hoặc lọc máu qua màng thận có làm ergometrin đào thải nhanh không.

Điều trị triệu chứng:

Nếu thiếu máu cơ tim cục bộ: Nitroglycerin

Nếu co giật: Diazepam hoặc phenytoin

Nếu thiếu máu cục bộ ngoại vi: Natri nitroprussiat, tolazolin hoặc phentolamin.

Nếu tăng huyết áp nặng: Natri nitroprussiat, clorpromazin 15 mg hoặc hydralazin.

Hỗ trợ: Duy trì hô hấp, cân bằng điện giải.

Theo dõi người bệnh liên tục.

Thông tin qui chế

Ergometrin hydrogen maleat 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.

ERGOTAMIN TARTRAT

Tên chung quốc tế: Ergotamine tartrate.

Mã ATC: N02CA02.

Loại thuốc: Thuốc chống đau nửa đầu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 1mg; viên ngâm dưới lưỡi 2 mg;

Bình xịt 22,5 mg/2,5 ml (0,36 mg/liều xịt).

Viên đặt trực tràng.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ergotamin là alcaloid của nấm cựa gà. Ở liều điều trị, ergotamin gây co mạch ngoại vi (nếu trương lực mạch giảm) chủ yếu do kích thích thụ thể alpha-adrenergic, tuy nhiên, thuốc gây giãn mạch ở các mạch có trương lực rất cao. Ở liều cao hơn, ergotamin cũng có tác dụng ức chế cạnh tranh alpha-adrenergic, nhưng tác dụng này được che dấu một phần bởi hoạt động chủ vận alpha-adrenergic của thuốc. Với liều điều trị, ergotamin cũng ức chế sự tái thu hồi norepinephrin ở ngọn dây giao cảm, do đó duy trì được nồng độ cao norepinephrin trong máu và làm tăng tác dụng co mạch của ergotamin. Ergotamin gây co mạch mạnh hơn các alcaloid nấm cựa gà khác nhưng tác dụng chẹn alpha-adrenergic thì kém hơn dihydroergotamin. Cơ chế tác dụng của thuốc trong việc loại trừ cơn đau do mạch có thể là do tác dụng co mạch trực tiếp trên các động mạch cảnh đã bị giãn, đồng thời làm giảm biên độ của nhịp rung, tác dụng của thuốc phần nào cũng có liên quan với catecholamin và serotonin.

Tác dụng của ergotamin trên huyết áp là không dự tính trước được, nhưng thường tác dụng này là yếu với liều thường dùng để điều trị đau nửa đầu. Thuốc thường gây ra chậm nhịp tim do hoạt tính phó giao cảm tăng lên và có thể do giảm trương lực giao cảm ở hệ thần kinh trung ương và tác dụng ức chế cơ tim trực tiếp. Ergotamin kích thích các thụ thể hóa học ở vùng gây đau (trigger zone) và có thể gây ra buồn nôn và nôn. Mặc dù ergotamin có tác dụng kiểu oxytocin nhưng thuốc kém tác dụng hơn nhiều so với ergometrin trong việc kích thích co thắt tử cung. Ergotamin có thể ức chế bài tiết prolactin.

Thuốc được dùng để điều trị đau đầu nặng, cảm giác đau giật ở đầu như đau nửa đầu và đau đầu do vận mạch. Đau đầu do vận mạch là loại đau đầu chua rát bệnh cản, nhưng một phần do nguồn gốc vận mạch. Người bệnh bị một hoặc nhiều cơn đau nửa đầu thời gian ngắn nhưng mãnh liệt, thường vào cùng một thời điểm trong ngày và hay bị vào ban đêm. Thời kỳ đau đầu do vận mạch kéo dài trong nhiều tuần.

Dược động học

Khi uống, sự hấp thu ergotamin tartrat không ổn định, nồng độ đỉnh huyết tương đạt được trong vòng 0,5 - 3 giờ. Khi dùng đường uống, thuốc trải qua chuyển hóa ở vòng tuần hoàn đầu ở gan, do vậy có sinh khả dụng thấp. Thuốc được dùng qua đường hít hoặc qua đường trực tràng để tránh chuyển hóa vòng đầu và dù đã có cải thiện phần nào nhưng sinh khả dụng cũng chỉ khoảng 5%. Hấp thu khi đặt dưới lưỡi rất thấp. Một nghiên cứu cho thấy tốc độ và mức độ hấp thu của ergotamin tartrat lớn hơn, đặc biệt trong những giờ đầu tiên, khi thuốc được uống cùng cafein, do cafein làm tăng tốc độ hòa tan của ergotamin.

Ergotamin qua hàng rào máu - não và có trong sữa. Ergotamin chuyển hóa mạnh ở gan qua hê cytochrom P₄₅₀ chủ yếu qua phân nhóm 3A4; phần lớn sản phẩm chuyển hóa được thải trừ qua mật. Dạng không chuyển hóa thải trừ không ổn định qua nước bọt và chỉ có vết trong nước tiểu và trong phân. Nửa đời thải trừ của ergotamin từ 2 đến 3 giờ nhưng tác dụng co mạch vẫn còn 24 giờ hoặc lâu hơn khi thuốc không còn trong huyết tương.

Chỉ định

Đau nửa đầu (migrain) không đáp ứng với thuốc giảm đau không opioid.

Dự phòng ngắn hạn (< 2 tuần) cơn đau đầu trong thời kỳ đau đầu do vận mạch.

Chống chỉ định

Thuốc chống chỉ định trên các bệnh nhân có rối loạn mạch ngoại biên, bệnh mạch ngoại biên, tăng huyết áp, bệnh thiếu máu cục bộ

tim, tiền sử đau thắt tim do gắng sức, bệnh mạch vành, bệnh loét dạ dày, bệnh thận hoặc gan, suy dinh dưỡng, quá mẫn với nấm cựa gà, nhiễm khuẩn và người mang thai do tác dụng co cơ trơn tử cung của thuốc.

Chống chỉ định dùng đồng thời với các chất ức chế mạnh CYP 3A4 (bao gồm các chất ức chế protease, các thuốc kháng nấm nhóm azol và một số kháng sinh nhóm macrolid).

Thận trọng

Bệnh nhân dùng ergotamin cần được hướng dẫn để báo cáo cho bác sĩ các triệu chứng như dị cảm, đau ngực, đau cơ, đau bụng. Không được vượt quá liều tối đa khuyến cáo. Nếu các triệu chứng suy tuần hoàn xảy ra, cần ngừng ergotamin và giữ ấm đầu các chi bị ảnh hưởng. Ở các bệnh nhân bị co mạch ngoại biên nặng và đe dọa hoại tử mô, cần sử dụng natri nitroprussiat đường tĩnh mạch để điều trị co thắt mạch, tolazolin hydrochlorid tiêm động mạch cũng được sử dụng.

Xơ hóa màng phổi và sau màng bụng đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng ergotamin. Dày xơ hóa động mạch chủ, van hai lá, van ba lá, và/hoặc van động mạch phổi cũng được báo cáo hiếm gặp ở bệnh nhân dùng thuốc dài ngày. Do vậy, không nên dùng dài ngày ergotamin, đồng thời, cần kiểm tra thường xuyên bệnh lý van tim, hoặc các biến chứng trên mạch và các xét nghiệm phù hợp (ví dụ như siêu âm tim, xét nghiệm lâm sàng, chụp X quang) cần được tiến hành nếu có dấu hiệu của các biến chứng trên mạch xảy ra.

Hiệu quả và an toàn của ergotamin trên trẻ em chưa được nghiên cứu kỹ.

Dùng thận trọng ergotamin cho người bị bệnh thiếu máu hoặc cường giáp nặng, vì có thể làm nặng thêm các triệu chứng tim mạch.

Tránh dùng ergotamin cho phụ nữ cho con bú, không dùng trong những trường hợp suy giảm chức năng gan và tình trạng nhiễm khuẩn do giảm thai trừ ergotamin.

Thời kỳ mang thai

Không dùng ergotamin trong khi mang thai do thuốc làm tăng khả năng đẻ non hoặc có thể gây sảy thai.

Thời kỳ cho con bú

Ergotamin bài tiết vào sữa và có thể gây những tác dụng không mong muốn như buồn nôn, ỉa chảy, mạch yếu, huyết áp không ổn định hoặc co giật và có thể ngăn cản bài tiết sữa do ức chế bài tiết prolactin ở tuyến yên người mẹ, vì thế không dùng ergotamin trong thời gian cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Sau khi dùng liều điều trị, nôn và buồn nôn thường xảy ra ở khoảng 10% số bệnh nhân, đó là do tác dụng trực tiếp lên trung tâm não của ergotamin. Yếu cơ và đau cơ ở các chi, tê và đau nhói dây thần kinh ngón tay và ngón chân có thể xảy ra. Những người bệnh viêm nhiễm, đặc biệt những người bị nhiễm khuẩn nặng, bệnh gan, bệnh thận hoặc bệnh tắc mạch ngoại vi, có thể gặp dấu hiệu ngộ độc cấp hoặc mạn ở liều bình thường, tác dụng co mạch có nguy cơ cao hơn. Liều cao cũng gây ra bệnh thiếu máu cục bộ ruột, co thắt mạch mạc treo và gây hoại tử một phần lưỡi. Điều trị đau nửa đầu có thể dẫn tới biểu hiện hạ huyết áp lâm sàng của ngộ độc nấm cựa gà trong thời gian dài và từ đó gây bệnh tắc mạch ngoại vi. Cần theo dõi chặt chẽ huyết áp tâm thu ngoại vi ở những người dùng ergotamin thường xuyên.

Người dùng quá nhiều ergotamin hàng ngày trong thời gian dài có thể trở nên phụ thuộc thuốc và thường suy nhược thần kinh, mệt mỏi và tăng tần suất đau đầu. Khi ngừng thuốc, các bệnh nhân dùng dài ngày ergotamin có thể có hiện tượng đau đầu bất ngưng, với

tính chất đau có phần khác với cơn đau nửa đầu hoặc cơn đau đầu vận mạch ban đầu.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Nôn, buồn nôn, đau bụng.

Thần kinh: Chóng mặt, dị cảm và giảm cảm giác các chi.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Tiêu chảy.

Cơ - xương: Đau và yếu chi.

Mạch máu ngoại vi: Xanh tím, co thắt mạch ngoại biên.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thần kinh - tâm thần: Lú lẫn, co giật, đau đầu nặng, ngủ gà, rối loạn giấc ngủ, run, co giật, các tác dụng trên ngoại tháp, lo âu, trầm cảm, ảo giác.

Tim mạch: Tim đập nhanh hoặc chậm, loạn nhịp, tăng huyết áp, thiếu máu cục bộ cơ tim, nhồi máu cơ tim, xơ hóa van tim, hoai tử, huyết khối, các biểu hiện nhiễm độc ergotamin (mất mạch và tê ở chi). Co mạch máu dẫn đến thiếu máu cục bộ ở não, mắt, ruột, thận.

Cơ - xương - khớp: Đau cơ, đau khớp.

Tác dụng khác: Khó thở, nổi ban và mày đay, táo bón, khô môi, bí tiểu, rối loạn về máu, nhìn mờ, loét trực tràng và hậu môn khi dùng viên đặt trực tràng kéo dài.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu các triệu chứng của quá liều xảy ra, phải ngừng dùng thuốc. Sau khi ngừng thuốc, đau đầu nặng bắt ngược (nếu có) vẫn dai dẳng vài ngày nữa và sau đó giảm đi.

Các triệu chứng co mạch ngoại vi thường hồi phục khi ngừng thuốc. Nếu các triệu chứng này nặng, cần duy trì tuần hoàn tại các vùng bị ảnh hưởng để tránh bị hoại tử. Trong trường hợp co thắt động mạch nặng, cần truyền tĩnh mạch natri nitroprussiat; heparin và dextran 40 cũng có thể được sử dụng để hạn chế nguy cơ huyết khối. Các thuốc giảm đau cũng được sử dụng để điều trị đau do thiếu máu cục bộ nặng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Ergotamin tartrat được dùng theo đường đặt dưới lưỡi tối khi tan hết. Không được nhai hoặc nuốt viên thuốc, vì khi ngậm thuốc được hấp thu vào máu nhanh hơn qua mao mạch của miệng. Không ăn, uống hoặc hút thuốc trong khi thuốc đang còn dưới lưỡi. Ergotamin cũng có thể dùng đường uống, đường xịt họng hoặc dùng theo đường trực tràng dưới dạng viên đặt trực tràng.

Liều dùng:

Để điều trị đau nửa đầu không đáp ứng với thuốc giảm đau không opioid

Dùng càng sớm càng tốt ngay khi có triệu chứng đầu tiên của cơn đau đầu do vận mạch (ví dụ trong giai đoạn trước khi có triệu chứng, nếu có, hoặc ngay khi khởi phát cơn đau). Người ta cho rằng, dùng thuốc càng sớm, lượng thuốc sử dụng càng ít, tốc độ và mức độ giảm đau càng cao. Ngay sau liều đầu tiên, người bệnh cần nằm nghỉ trong phòng tối, yên tĩnh.

Vien ngậm dưới lưỡi hoặc uống:

Người lớn: 1 - 2 mg ergotamin. Sau liều đầu tiên, nếu vẫn chưa đỡ đau đầu, và không có tác dụng phụ xảy ra, có thể dùng tiếp các liều 1 mg, nhắc lại sau mỗi 30 phút cho đến khi cơn đau giảm bớt hoặc cho đến khi đã sử dụng tổng liều 6 mg. Tổng liều dùng không vượt quá 6 mg/cơn đau đầu (hoặc 24 giờ) và 10 mg trong một tuần, với khoảng cách giữa các đợt điều trị (24 giờ/đợt) liên tiếp phải ít nhất là 4 ngày.

Viên đặt trực tràng: Ergotamin dùng đường đặt trực tràng nếu đường uống không hiệu quả hoặc không dùng được. Liều dùng là 2 mg, lặp lại nếu cần sau 1 giờ. Liều dùng không vượt quá 4 mg

trong 24 giờ và không quá 10 mg trong 1 tuần, với khoảng cách giữa các đợt điều trị (24 giờ/đợt) liên tiếp phải ít nhất là 4 ngày. Dùng đường xịt họng: Một liều chứa 360 microgram được xịt vào lúc khởi phát cơn đau và lặp lại, nếu cần, sau mỗi 5 phút. Không xịt quá 6 lần trong 24 giờ và không quá 12 lần trong một tuần, với khoảng cách giữa các đợt điều trị (24 giờ/đợt) liên tiếp phải ít nhất là 4 ngày.

Để dự phòng ngắn hạn các cơn đau đầu tưng cum: Liều phụ thuộc vào số lần đau đầu thường có trong ngày. Thuốc được dùng trước cơn đau đầu dự kiến từ 30 - 60 phút ở bệnh nhân có các cơn đau theo chu kỳ.

Đường uống hoặc đặt dưới lưỡi: Liều 3 - 4 mg/ngày (chia làm nhiều lần), dùng trong vòng 3 tuần. Có thể 1 - 2 mg, 1 lần/ngày là đủ, nhưng cũng có người bệnh phải dùng 2 hoặc 3 lần/ngày.

Đường đặt trực tràng: Đặt 1 - 2 mg/lần. Ở bệnh nhân đau về đêm, 1 - 2 mg đặt trực tràng lúc đi ngủ, dùng ngắn hạn.

Bệnh nhân cần được giám sát chặt chẽ để không vượt quá liều tối đa trong một tuần đã được khuyến cáo.

Ghi chú: Để giảm nguy cơ lệ thuộc ergotamin, không dùng thuốc quá 2 lần/tuần, tốt nhất là cách nhau ít nhất 5 ngày.

Tương tác thuốc

Methysergid: Khi dùng đồng thời ergotamin và methysergid, có nguy cơ co mạch quá mức. Ở bệnh nhân đang dùng methysergid để dự phòng, liều dùng của ergotamin cần giảm xuống (khoảng 50%) và số lần sử dụng tối thiểu.

Nicotin: Do nicotin gây co mạch ở một số bệnh nhân, làm tăng nguy cơ thiếu máu cục bộ với các alcaloid nấm cưa gà, nên không nên dùng đồng thời ergotamin tartrat và nicotin.

Các thuốc chẹn beta giao cảm: Co thắt mạch ngoại biên đã được báo cáo ở một bệnh nhân đau nửa đầu sau khi dùng thêm propranolol vào liệu trình thông thường liều cao ergotamin đặt trực tràng. Mặc dù các trường hợp khác sử dụng cặp phối hợp này không gây ra biến chứng nào, nhưng co thắt động mạch cũng đã được báo cáo khi sử dụng phối hợp methysergid với propranolol và oxprenolol với ergotamin, do vậy cần thận trọng khi sử dụng ergotamin cùng với các thuốc chẹn beta.

Các chất chủ vận serotonin chọn lọc: Do các alcaloid nấm cưa gà có thể gây ra phản ứng co thắt mạch kéo dài và các dữ liệu ban đầu cho thấy tác dụng này có thể gia tăng khi sử dụng đồng thời với các chất chủ vận serotonin chọn lọc (ví dụ sumatriptan). Do vậy các alcaloid nấm cưa gà không nên sử dụng trong vòng 24 giờ với các thuốc chủ vận serotonin chọn lọc.

Các thuốc cường giao cảm: Cần tránh sử dụng đồng thời với các thuốc cường giao cảm (ví dụ các thuốc nâng huyết áp) do có thể làm tăng huyết áp quá mức.

Các thuốc ảnh hưởng trên hệ enzym ở microsom gan: Một số thuốc kháng sinh nhóm macrolid (erythromycin, clarithromycin, troleandomycin), các chất ức chế protease của HIV (như ritonavir, nelfinavir, indinavir) và các chất kháng nấm nhóm azol (như itraconazol, ketoconazol) có thể thay đổi chuyển hóa của ergotamin do ức chế enzym cytochrom P₄₅₀ phân nhóm 3A4, làm tăng nồng độ của ergotamin và tăng nguy cơ co thắt mạch máu, có thể dẫn đến tê vong do thiếu máu cục bộ não và/hoặc thiếu máu cục bộ các chi. Do vậy, chống chỉ định dùng đồng thời ergotamin và các chất ức chế mạnh CYP 3A4.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc, tránh tiếp xúc trực tiếp với ánh sáng. Dạng viên đặt trực tràng, bảo quản lạnh từ 2 - 8 °C. Viên nén bảo quản ở 15 - 30 °C. Viên ngậm dưới lưỡi bảo quản ở 20 - 25 °C.

Quá liều và xử trí

Dấu hiệu quá liều: Các dấu hiệu của quá liều cấp tính bao gồm buồn nôn, nôn, tiêu chảy, cảm giác khát nhiều, lạnh, ngứa ran và ngứa trên da, mạch nhanh và yếu, tăng huyết áp hoặc tụt huyết áp, sốc, lú lẫn, co giật, bất tỉnh và tử vong cũng đã được báo cáo. Các triệu chứng co thắt mạch ngoại biên và rối loạn tim mạch tiếp theo cũng có thể xuất hiện, nhưng chậm hơn. Trong nhiễm độc mạn tính, thường do quá liều điều trị hoặc sử dụng thuốc trên các bệnh nhân nhạy cảm, thường có các dấu hiệu rối loạn tuần hoàn não. Các chi, đặc biệt là bàn chân và cẳng chân, trở nên tê, lạnh, cảm giác kiền bò, xanh xám hoặc xanh tím, đau cơ, có thể không có mạch ở chi bị ảnh hưởng. Thậm chí, có thể có hoại tử ở ngón chân hoặc đôi khi ở ngón tay. Xơ hóa màng phổi và màng bụng cũng hiếm khi được báo cáo và một số trường hợp có xơ hóa van tim. Đau đầu bất ngờ cũng có thể xảy ra và là biểu hiện chính của các triệu chứng cai thuốc.

Điều trị quá liều: Điều trị ngộ độc cấp ergotamin là điều trị triệu chứng. Nếu bệnh nhân mới dùng thuốc và còn tỉnh thì có thể gây nôn. Nếu bệnh nhân hôn mê, có thể rửa dạ dày sau khi đặt nội khí quản. Có thể sử dụng than hoạt hoặc thuốc tẩy muối như magnesi sulfat. Để điều trị quá liều sau khi đặt trực tràng, việc thụt thảo cũng có thể giúp thải thuốc. Cần giữ ấm chi bị co thắt mạch để duy trì tuần hoàn. Nếu co thắt động mạch vẫn còn hoặc tồn thương mô do thiếu máu cục bộ sấp xảy ra, cần điều trị bằng các thuốc giãn mạch như natri nitroprussid hay tolazolin. Điều trị co giật bằng tiêm tĩnh mạch diazepam. Có thể làm giảm nôn, buồn nôn bằng atropin hoặc một thuốc chống nôn (ví dụ như một thuốc nhóm phenothiazin). Giảm thiểu nguy cơ huyết khối bằng heparin và dextran 40. Ergotamin có thể bị loại bằng cách thẩm tách.

Thông tin qui chế

Ergotamin tartrat 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.

ERLOTINIB HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Erlotinib hydrochloride.

Mã ATC: L01XE03.

Loại thuốc: Thuốc ức chế kinase, chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 25 mg; 100 mg; 150 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Erlotinib là chất ức chế kinase, có tác dụng chống ung thư. Cơ chế tác dụng của thuốc còn chưa hoàn toàn rõ nhưng đã biết là thuốc ức chế tyrosin kinase của thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu mô (EGFR-tyrosin kinase) có ở bề mặt tế bào lành và tế bào ung thư.

Dược động học

Erlotinib được hấp thu theo đường tiêu hóa; sinh khả dụng vào khoảng 60% khi uống lúc đói và có thể tăng lên tới 100% nếu uống lúc no. Nồng độ đỉnh huyết tương đạt được khoảng 4 giờ sau khi uống liều 150 mg. 93% thuốc gắn vào protein huyết tương (chủ yếu là albumin và α₁-glycoprotein acid). Erlotinib được chuyển hóa chủ yếu bởi coenzym CYP3A4 của cytochrom P₄₅₀, một phần nhỏ hơn bởi CYP1A1 (là enzym có chủ yếu ở ngoài gan) và CYP1A2. Thuốc được chuyển hóa theo các con đường khử methyl thành các chất OSI-420 và OSI-413, oxy hóa, và hydroxyl hóa nhân throm. Nửa đời đào thải của thuốc vào khoảng 36 giờ. Độ thanh thải ở người hút thuốc lá cao hơn ở người không hút khoảng 24%. Hơn

80% liều được đào thải qua phân dưới dạng các chất chuyển hóa, khoảng 8% được đào thải qua nước tiểu.

Erlotinib được dùng theo đường uống dưới dạng hydrochlorid nhưng liều được biểu thị bằng dạng base (109 mg erlotinib hydrochlorid tương đương với khoảng 100 mg erlotinib).

Chỉ định

Điều trị bước 1 ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn tiền triển có đột biến EGFR.

Điều trị bước 2 ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn khu trú hoặc di căn đã kháng lại ít nhất 1 phác đồ hóa trị liệu.

Ung thư tụy tiền triển tại chỗ, không phẫu thuật được hoặc đã có di căn (dùng phối hợp với gemcitabine trong trị liệu bước 1).

Chống chỉ định

Đi ứng với erlotinib hoặc với bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Thận trọng

Bệnh nhân bị suy gan.

Bệnh nhân đã hoặc đang mắc bệnh phổi, có bệnh lý phổi do đang hóa trị liệu hoặc đã hóa trị liệu/xạ trị trước đó.

Bệnh nhân có tiền sử loét dạ dày, bệnh nhân đang dùng corticoid, thuốc chống viêm không steroid, hóa trị liệu bằng taxan.

Bệnh nhân bị mất nước.

Thời kỳ mang thai

Thuốc độc với thai. Tránh mang thai khi đang dùng thuốc. Dùng cho người có thai phải cảnh báo về nguy cơ có thể bị hỏng thai.

Thời kỳ cho con bú

Không rõ thuốc có được bài tiết qua sữa không. Phụ nữ dùng erlotinib nên ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp, ADR >10/100

TKTW: Mệt mỏi (9 - 52%).

Da: Nỗi mẩn (49 - 75% mức 3; 8% mức 4), ngứa (13%), khô da (12%).

Tiêu hóa: Ỉa chảy (20 - 54%, mức 3: 6%, mức 4 < 1%), chán ăn (9 - 52%), buồn nôn (33 - 40%), nôn (23 - 25%), viêm miệng (17 - 19%), đau bụng (11%).

Mắt: Viêm kết mạc (12%), viêm kết mạc - giác mạc kèm khô miệng (12%).

Hô hấp: Khó thở (41%), ho (33%).

Khác: Nhiễm khuẩn (24 - 34%).

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Gan: Tăng ALT (mức 2: 4%)

Hô hấp: Viêm phổi/thâm nhiễm phổi (3%), xơ hóa phổi (3%).

Khác: Sụt cân (4%), trứng cá (6%).

ADR khi dùng kết hợp erlotinib và gemcitabine:

Tim - mạch: Huyết khối tĩnh mạch sâu (4%), tai biến mạch não (2%, kể cả xuất huyết não), nhồi máu cơ tim/thiếu máu cơ tim (2%), loạn nhịp, ngất, phù (37%).

TKTW: Sốt (36%), trầm cảm (19%), nhức đầu (15%), mệt mỏi (79%).

Da: Nỗi mẩn (69%).

Tiêu hóa: Ỉa chảy (48%), sút cân (39%), viêm miệng (22%), liệt ruột, viêm tụy.

Huyết học: Thiếu máu tan huyết, thiếu máu tan huyết có giảm tiểu cầu do bệnh lý vi mạch (1%).

Gan: Tăng ALT (mức 2: 31%; mức 3: 13%; mức 4: < 1%); tăng AST (mức 2: 24%, mức 3: 10%, mức 4: < 1%), tăng bilirubin huyết (mức 2: 17%, mức 3: 10%, mức 4: < 1%).

Thận: Suy thận.

Hô hấp: Khó thở (24%), ho (16%), dấu hiệu tồn thương phổi kẽ (3%).
Khác: Nhiễm khuẩn (39%).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xuất hiện biểu hiện cấp hoặc các dấu hiệu ở phổi tăng (khó thở, ho, sốt) thì phải ngừng dùng thuốc cho đến khi có chẩn đoán chắc chắn. Nếu chẩn đoán có bệnh phổi kẽ thì phải ngừng dùng thuốc và điều trị thích hợp.

Nếu bị mất nước, nhất là ở bệnh nhân có nguy cơ suy thận (có bệnh thận từ trước, đã dùng thuốc có thể gây suy thận hoặc các yếu tố khác như cao tuổi) thì phải ngừng dùng thuốc và tích cực bồi phụ nước.

Nếu các xét nghiệm chức năng gan xấu đi thì phải ngừng hoặc giảm liều erlotinib. Nếu bilirubin toàn phần lớn hơn 3 lần giới hạn tối đa và /hoặc nồng độ aminotransferase cao hơn 5 lần mức tối đa ở bệnh nhân có chức năng gan bình thường trước khi điều trị thì phải tạm ngừng hoặc ngưng hẳn erlotinib.

Nếu bị thủng đường tiêu hóa: Phải ngừng hẳn dùng thuốc.

Nếu bị ỉa chảy nặng, loperamide không có tác dụng hoặc tới mức bị mất nước: Phải giảm liều hoặc tạm ngừng dùng thuốc.

Nếu có phản ứng nặng ở da: Tạm ngừng hoặc thôi dùng thuốc.

Nếu bị độc tính cấp lên mắt hoặc biểu hiện độc nặng lên như đau nhức mắt thì phải tạm ngừng hoặc ngưng hẳn erlotinib.

Bệnh nhân uống đồng thời erlotinib với nước bưởi hoặc ăn bưởi (là chất ức chế mạnh CYP3A4) thì phải giảm liều nếu bị tác dụng phụ nặng.

Điều trị ức chế tụy: filgrastim (người lớn) liều ban đầu là 5 microgam/kg/ngày truyền tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da, hoặc Sargramostim: 250 microgam/m²/ngày truyền tĩnh mạch chậm trong 4 giờ. Có thể dùng erythropoietin người tái tổ hợp để phòng hoặc chữa thiếu máu do thuốc chống ung thư.

Liều lượng và cách dùng

Liều thường dùng trong điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ là 150 mg/ngày; uống 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn. Không uống cùng với nước bưởi.

Liều được khuyên dùng trong điều trị ung thư tụy là 100 mg/ngày, uống 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn.

Trị liệu được tiếp tục cho đến khi thấy bệnh tiến triển hoặc bị độc tính đến mức không thể chấp nhận được. Nếu phải giảm liều thì phải giảm theo các nấc 50 mg. Phải thận trọng ở bệnh nhân bị suy gan hoặc suy thận.

Phải theo dõi thường xuyên chức năng gan (bilirubin toàn phần, các transaminase, phosphatase kiềm), chức năng thận và các điện giải.

Tương tác thuốc

Các thuốc ức chế izoenzym cytochrom P₄₅₀ CYP3A4 (ketoconazol, atazanavir, clarythromycin, indinavir, itraconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, troleandomycin, voriconazol, bưởi/nước bưởi) làm tăng nồng độ erlotinib. Tránh dùng kết hợp với các thuốc này. Nếu buộc phải dùng thì phải thận trọng và giảm liều nếu xuất hiện tác dụng phụ nặng.

Các thuốc kích thích CYP3A4 (rifampicin, carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifapentine, cỏ St.John) làm tăng tốc độ chuyển hóa erlotinib. Nếu buộc phải dùng đồng thời erlotinib với các thuốc này phải tăng liều erlotinib nếu dùng đồng thời với các thuốc này thì phải xem xét đến việc tăng liều erlotinib. Khi ngừng các thuốc trên thì phải giảm liều erlotinib ngay lập tức.

Liều tối đa erlotinib khi dùng đồng thời với rifampicin là 450 mg. Các thuốc làm tăng độ pH của đường tiêu hóa trên làm giảm độ hòa tan của erlotinib và làm giảm khả dụng sinh học của thuốc. Dùng đồng thời với omeprazol làm giảm 46% diện tích dưới đường cong

nồng độ - thời gian và làm giảm 61% nồng độ tối đa của erlotinib. Tăng liều erlotinib không khắc phục được tương tác này. Tốt nhất là tránh dùng đồng thời erlotinib với thuốc ức chế bom proton. Về nguyên tắc, dùng thuốc kháng acid được coi như có thể thay thế cho thuốc ức chế thụ thể histamin H₂ hay thuốc ức chế bom proton nhưng cũng chưa được nghiên cứu, do đó nếu buộc phải dùng thuốc kháng acid thì phải uống cách erlotinib nhiều giờ.

Warfarin có thể làm chảy máu ở đường tiêu hóa và ở ngoài đường tiêu hóa nặng hơn. Cần theo dõi chặt chẽ thời gian prothrombin ở người dùng đồng thời erlotinib và warfarin hoặc thuốc chống đông coumarin.

Hút thuốc lá làm giảm nồng độ erlotinib trong máu. Cần bỏ hút thuốc lá trong khi trị liệu với erlotinib. Nếu bệnh nhân vẫn hút thuốc thì phải tăng liều erlotinib một cách thận trọng (không được quá 300 mg). Phải theo dõi chặt chẽ về an toàn lâu dài (hơn 14 ngày) khi dùng thuốc với liều ban đầu cao hơn liều khuyên dùng ở bệnh nhân vẫn hút thuốc trong khi điều trị. Nếu bệnh nhân bỏ hút thuốc thì phải giảm ngay liều về liều ban đầu khuyên dùng.

Erlotinib làm tăng nồng độ/tác dụng của natalizumab, vắc xin (sống), thuốc kháng vitamin K.

Erlotinib làm giảm nồng độ/tác dụng của các glycosid tim, vắc xin (khử hoạt), thuốc kháng vitamin K.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Còn ít dữ liệu về quá liều erlotinib. Các dấu hiệu quá liều được cho là giống như tác dụng phụ khi dùng liều cao (ví dụ: ỉa chảy, đau bụng, nổi mẩn, tăng transaminase).

Nếu nghi quá liều: dùng than hoạt (không được dùng ipeca), điều trị hỗ trợ; theo dõi công thức máu, chức năng gan, cân bằng nước - điện giải, chụp X quang phổi.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Tarceva.

ERTAPENEM NATRI

Tên chung quốc tế: Ertapenem sodium.

Mã ATC: J01DH03.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm carbapenem, họ beta-lactam.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ bột pha tiêm chứa ertapenem natri tương đương với 1 g ertapenem base.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ertapenem là một kháng sinh tổng hợp nhóm carbapenem, có cấu trúc và tác dụng được lý tưởng tự các thuốc trong nhóm là imipenem và meropenem. Khác với imipenem, ertapenem bền vững với tác dụng thủy phân của dehydropeptidase 1 (DHP-1) có ở vi nhung mao của tế bào ống lượn gần 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 của các vi khuẩn Gram âm và Gram dương hiếu khí và kị khí do gắn với protein liên kết penicillin (PBP), và làm bất hoạt các protein này. Tác dụng của ertapenem có phần mạnh hơn so với imipenem *in vitro*, tuy nhiên phổ tác dụng của ertapenem hẹp hơn

của imipenem. Ertapenem không có tác dụng đối với *Acinetobacter* và *Pseudomonas aeruginosa*.

Ertapenem có tác dụng trên các vi khuẩn Gram dương và Gram âm hiếu khí, các vi khuẩn kị khí. Thuốc bền vững với nhiều loại beta-lactamase (bao gồm penicillinase, cephalosporinase và beta-lactamase phổ rộng). Ertapenem có tác dụng trên các vi khuẩn *in vitro* và trên lâm sàng sau: *Staphylococcus aureus* (chỉ bao gồm các chủng nhạy cảm với methicilin) *Streptococcus pneumoniae* (chủng nhạy cảm penicilin), *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* (chỉ bao gồm các chủng không tiết beta-lactamase), *Klebsiella pneumoniae*, *Moxarella catarrhalis*, *Bacteroides fragilis*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. uniformis*, *Clostrium clostridioforme*, *Eubacterium lentum*, *Peptostreptococcus* spp., *Porphyromonas asaccharolytica* và *Prevotella bivia*.

Dược động học

Sau khi truyền tĩnh mạch 1g ertapenem trong 30 phút cho người lớn, nồng độ đỉnh trong huyết tương thu được là 155 microgam/ml, ngay khi kết thúc truyền, giảm xuống còn 9 microgam/ml sau 12 giờ và 1 microgam/ml sau 24 giờ. Sau khi tiêm bắp liều như trên, nồng độ thuốc trong huyết tương khoảng 67 microgam/ml, đạt được sau 2 giờ. Sinh khả dụng của thuốc khi tiêm bắp là 90%.

Diện tích dưới đường cong nồng độ thuốc trong huyết tương (AUC) với thời gian của ertapenem ở người lớn tăng tỉ lệ với liều trong khoảng liều từ 0,5 - 2 g. Không thấy có sự tích lũy thuốc ở người lớn khi dùng nhiều liều tĩnh mạch từ 0,5 - 2 g mỗi ngày.

Thuốc liên kết với protein huyết tương trên 90%. Ở người lớn, tỉ lệ liên kết protein của ertapenem giảm đi khi nồng độ thuốc tăng lên. Ertapenem không đẩy nhiều các thuốc gắn mạnh vào protein tuần hoàn như warfarin, ethinyl estradiol và norethindron. Thể tích phân bố của ertapenem ở người lớn là 0,12 lít/kg, ở trẻ 3 tháng đến 12 tuổi là 0,21 lít/kg và ở trẻ 13 - 17 tuổi là 0,17 lít/kg. Ertapenem có bài tiết vào sữa.

Một phần ertapenem bị thủy phân vòng beta-lactam bởi dehydropeptidase I ở thận thành chất chuyển hóa vòng mở không còn hoạt tính. Nửa đời thải trừ của thuốc khoảng 4 giờ ở người lớn và khoảng 2,5 giờ ở trẻ từ 3 tháng đến 12 tuổi. Nửa đời thải trừ bị kéo dài hơn ở bệnh nhân suy thận. Khoảng 80% liều dùng được thải trừ qua thận, khoảng 38% ở dạng không đổi và 37% ở dạng đã chuyển hóa. Khoảng 10% liều dùng được thải trừ qua phân ở dạng không đổi. Độ thanh thải toàn phần ở người lớn là 1,8 lít/giờ, ở trẻ em là 0,64 - 1,02 ml/phút/kg.

Thẩm tách máu giúp loại trừ khoảng 30% lượng ertapenem.

Chỉ định

Ertapenem được sử dụng để điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn từ vừa đến nặng ở người lớn, gây ra bởi các vi khuẩn nhạy cảm, bao gồm nhiễm khuẩn trong ổ bụng có biến chứng, nhiễm khuẩn vùng chậu cấp tính, nhiễm khuẩn da và tổ chức dưới da ở chân người bệnh dai tháo đường, viêm phổi mãn phái tại cộng đồng, nhiễm khuẩn đường tiết niệu. Ertapenem còn được chỉ định dự phòng nhiễm khuẩn phẫu thuật ở người lớn trong phẫu thuật đại trực tràng.

Chống chỉ định

Quá mẫn cảm với ertapenem hoặc carbapenem. Có tiền sử bị phản ứng phản vệ khi dùng beta-lactam.

Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với các thuốc gây tê loại amide không được sử dụng dung dịch ertapenem hòa tan trong lidocain clorid để tiêm bắp.

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 cho bệnh nhân bị viêm màng não do khả năng thâm vào dịch não tủy của thuốc không đầy đủ.

Cần hiệu chỉnh liều dùng khi sử dụng cho bệnh nhân suy thận ($\text{Cl}_{\text{cr}} \leq 30 \text{ ml/phút}$).

Co giật và các phản ứng bất lợi trên TKTW đã được báo cáo khi sử dụng ertapenem, nguy cơ tăng lên ở những người sẵn có bệnh ở hệ thống TKTW (ví dụ như tổn thương não, tiền sử động kinh) hoặc bị suy chức năng thận. Cần giảm liều hoặc ngừng dùng ertapenem nếu cần thiết.

Sử dụng đồng thời với ertapenem làm giảm nồng độ acid valproic hoặc divalproex natri trong máu, làm giảm tác dụng điều trị của thuốc.

Sử dụng kháng sinh có thể làm bội nhiễm các loại nấm và vi khuẩn không nhạy cảm, bao gồm tiêu chảy do *C. difficile* và viêm ruột kết giả mạc. Vì vậy cần theo dõi và có chẩn đoán phù hợp nếu bệnh nhân bị tiêu chảy thứ phát khi điều trị bằng ertapenem. Ngừng sử dụng thuốc và áp dụng điều trị đặc hiệu với *C. difficile* nếu cần.

Độ an toàn và hiệu quả của thuốc chưa được xác định ở bệnh nhân nhi dưới 3 tháng tuổi.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu đầy đủ về sử dụng ertapenem cho phụ nữ mang thai nên chưa rõ ảnh hưởng của thuốc khi sử dụng cho đối tượng này. Vì vậy, chỉ sử dụng ertapenem cho phụ nữ mang thai nếu lợi ích cho mẹ vượt trội nguy cơ gây hại cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Ertapenem bài tiết vào sữa. Do nguy cơ xảy ra các ADR với trẻ bú mẹ, nên tránh sử dụng ertapenem cho bệnh nhân đang nuôi con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR ≥ 1/100

Tim mạch: Phù, đau ngực, tăng huyết áp, tụt huyết áp, nhịp tim nhanh.

TKTW: Đau đầu, thay đổi trạng thái tâm thần (kích động, lẩn lộn, mất phuong hướng, giảm tinh tường, ngủ gà), sốt, mất ngủ, chóng mặt, mệt mỏi.

Da: Mẩn, ngứa, ban.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng kali máu, tăng glucose máu, giảm kali máu.

Tiêu hóa: Đau bụng, táo bón, tiêu chảy, khó tiêu, nôn và buồn nôn, trào ngược acid.

Hệ sinh dục: Tăng số lượng bạch cầu trong nước tiểu, tăng số lượng hồng cầu trong nước tiểu, viêm âm đạo.

Huyết học: Tăng tiểu cầu, giảm hematocrit/hemoglobin, tăng bạch cầu ura eosin, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu.

Gan: Tăng enzym gan, tăng phosphatase kiềm, tăng albumin, tăng bilirubin (toàn phần).

Phản ứng tại chỗ: Phản ứng tại vị trí tiêm, viêm tĩnh mạch/viêm tĩnh mạch huyết khối, thoát mạch.

Thần kinh cơ và xương: Yếu, đau chân.

Thận: Tăng creatinin huyết thanh.

Hô hấp: Khó thở, ho, viêm họng, tiếng ran ở phổi, suy hô hấp.

Nghiêm trọng

Thần kinh: Co giật.

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, sốc phản vệ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xảy ra các ADR nghiêm trọng, cần ngừng dùng ertapenem và áp dụng các biện pháp điều trị thích hợp.

Nếu bệnh nhân bị tiêu chảy trong hoặc sau khi điều trị bằng ertapenem, cần theo dõi và có chẩn đoán, điều trị phù hợp.

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng cho người lớn

Liều thông thường là 1 g, một lần mỗi ngày. Thời gian điều trị tùy thuộc vào loại và mức độ nhiễm khuẩn.

Nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng: 5 - 14 ngày.

Nhiễm khuẩn da và tổ chức dưới da có biến chứng: 7 - 14 ngày.

Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng, nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng: 10 - 14 ngày; sau 3 ngày dùng đường tiêm, có thể chuyển sang điều trị kháng sinh đường uống nếu phù hợp trên lâm sàng.

Nhiễm khuẩn vùng chậu cấp tính: 3 - 10 ngày.

Dự phòng nhiễm khuẩn phẫu thuật đại trực tràng: Một liều duy nhất 1g, truyền tĩnh mạch trước khi phẫu thuật khoảng 1 giờ.

Liều dùng ở trẻ em

Trẻ từ 3 tháng đến 12 tuổi: Truyền tĩnh mạch 15 mg/kg, 2 lần mỗi ngày (tổng liều hàng ngày không vượt quá 1 g).

Bệnh nhân suy thận

Không cần giảm liều ertapenem khi dùng cho bệnh nhân suy thận có $\text{Cl}_{\text{cr}} \geq 30 \text{ ml/phút}$. Bệnh nhân có $\text{Cl}_{\text{cr}} \leq 30 \text{ ml/phút}$ dùng liều 500 mg mỗi 24 giờ.

Bệnh nhân thâm tách máu: Nếu liều ertapenem hàng ngày được dùng trong vòng 6 giờ trước khi thâm tách, cần sử dụng thêm một liều 150 mg sau khi thâm tách xong. Không cần bổ sung thêm liều nếu ertapenem được dùng trên 6 giờ trước khi thâm tách máu.

Bệnh nhân suy gan

Không cần hiệu chỉnh liều ertapenem, trừ trường hợp bệnh nhân có suy thận.

Chưa có dữ liệu về hiệu chỉnh liều dùng ở trẻ em bị suy thận.

Cách dùng:

Ertapenem được dùng theo đường tiêm bắp hoặc truyền tĩnh mạch trong khoảng 30 phút. Có thể truyền tĩnh mạch một lần mỗi ngày tối đa 14 ngày hoặc tiêm bắp tối đa 7 ngày.

Để truyền tĩnh mạch:

Cho người lớn: Hòa tan lọ bột 1 g ertapenem với 10 ml nước cát pha tiêm hoặc dung dịch natri clorid 0,9% pha tiêm, lắc kỹ sau đó pha loãng với 50 ml dung dịch natri clorid 0,9% pha tiêm;

Cho trẻ em: Hòa tan lọ bột 1 g ertapenem với 10 ml nước cát pha tiêm hoặc dung dịch natri clorid 0,9% pha tiêm, lắc kỹ sau đó pha loãng liều cần dùng với dung dịch natri clorid 0,9% pha tiêm để được dung dịch thuốc có nồng độ 20 mg/ml hoặc ít hơn.

Truyền tĩnh mạch trong khoảng 30 phút, cần hoàn thành việc truyền tĩnh mạch trong vòng 6 giờ kể từ khi pha thuốc.

Để tiêm bắp: Lọ bột ertapenem natri pha tiêm cần được pha với 3,2 ml dung dịch lidocain pha tiêm 1% (không chứa epinephrin), lắc kỹ để đảm bảo tan hết. Dung dịch này không được phép tiêm tĩnh mạch. Toàn bộ lọ thuốc sau đó được rút ra và tiêm bắp sâu vào một khối cơ lớn như mông hoặc phần ngoài của đùi. Thuốc sau khi pha phải được tiêm trong vòng 1 giờ.

Tương tác thuốc

Probenecid: Tương tác được động học: Làm giảm thái trì ertapenem. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời để kéo dài nửa đời thái trì của ertapenem.

Acid valproic: Khi sử dụng đồng thời với carbapenem, nồng độ acid valproic trong huyết tương bị giảm xuống dưới giới hạn điều trị mong muốn, có nguy cơ gây cơn động kinh, vì vậy cần thận trọng khi dùng phối hợp.

Không có tương tác được ghi nhận giữa ertapenem và các thuốc chuyển hóa nhờ hệ enzym cytochrom tại gan hay các thuốc thải trừ nhờ p-glycoprotein.

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 thể bảo quản ở nhiệt độ phòng (15 - 25 °C) và truyền cho bệnh nhân trong vòng 6 giờ hoặc có thể giữ trong tủ lạnh (5 °C) cho tới 24 giờ và phải truyền trong vòng 4 giờ từ khi lấy ra khỏi tủ lạnh.

Không được làm đông lạnh dung dịch ertapenem natri.

Tương kỵ

Không pha ertapenem natri với các dung dịch có chứa glucose.

Do thiếu các nghiên cứu về khả năng tương hợp, không được pha lẫn ertapenem với các thuốc khác.

Quá liều và xử trí

Chưa có thông tin cụ thể về điều trị quá liều ertapenem. Rất ít khả năng quá liều do cố ý. Tiêm tĩnh mạch thuốc với liều 2 g trong 30 phút hoặc 3 g trong 1 - 2 giờ ở người tinh nguyện khỏe mạnh làm tăng tần xuất nôn. Trong nghiên cứu lâm sàng ở người lớn, tiêm bắt đầu 3 liều ertapenem 1g (3 g - biệt dược: Invanz) trong thời gian 24 giờ, làm 1 người bệnh bị ỉa chảy và chóng mặt nhất thời. Trong nghiên cứu lâm sàng ở trẻ em, tiêm tĩnh mạch duy nhất 1 liều 40 mg/kg cho tới tối đa 2 g không gây độc. Trong trường hợp quá liều, phải ngừng ngay thuốc và cho điều trị hỗ trợ cho tới khi thuốc thải trừ hết qua thận. Nếu bệnh nhân bị co giật, tiêm tĩnh mạch benzodiazepin, barbiturat. Theo dõi tình trạng dịch và điện giải ở bệnh nhân bị nôn/tiêu chảy nặng. Một phần ertapenem có thể được thải trừ nhờ thẩm tách máu. Tuy nhiên, chưa có thông tin về dùng thẩm phân máu ở điều trị quá liều. Thường thì không cần thẩm tách máu khi dùng quá liều ertapenem, tuy nhiên cần cân nhắc ở bệnh nhân bị ngộ độc nghiêm trọng.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Invanz.

ERYTHROMYCIN

Tên chung quốc tế: Erythromycin.

Mã ATC: D10AF02, J01FA01, S01AA17.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm macrolid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Erythromycin được sử dụng dưới dạng base, dạng muối, hoặc ester, nhưng liều lượng và hàm lượng biểu thị dưới dạng base. 1 g erythromycin base tương đương với dạng muối hoặc ester như sau: 1,44 g erythromycin estolat; 1,17 g erythromycin ethylsuccinat, 1,31 g erythromycin gluceptat; 1,49 g erythromycin lactobionat; 1,08 erythromycin propionat; 1,39 g erythromycin stearat.

Nang giải phóng chậm (chứa pellets bao tan trong ruột): 250 mg, 333 mg, 500 mg.

Viên nén giải phóng chậm (bao tan trong ruột): 250 mg, 333 mg, 500 mg.

Viên nén, nang, viên bao 250 mg, 500 mg;

Cốm pha hỗn dịch uống: 200 mg/5 ml (100 ml, 200 ml).

Hỗn dịch uống: 200 mg/5 ml (480 ml), 400 mg/5 ml (100 ml, 480 ml), 125 mg/5 ml, 500 mg/5 ml.

Bột pha hỗn dịch uống (dạng erythromycin ethylsuccinat): 200 mg/5 ml (100 ml, 200 ml).

Thuốc tiêm: Thuốc tiêm bột (dưới dạng erythromycin lactobionat): 500 mg, 1 g.

Dạng dùng tại chỗ:

Thuốc mỡ tra mắt: 0,5% (1g, 3,5 g); Mỡ 2% (25 g) để điều trị trứng cá.

Gel, thuốc mỡ (bôi tại chỗ): 2% (30 g, 60 g).

Dung dịch bôi 2% (60 ml) để điều trị trứng cá.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Erythromycin là kháng sinh nhóm macrolid, có phổ tác dụng rộng, chủ yếu là kìm khuẩn đối với nhiều vi khuẩn Gram dương và phổ hẹp hơn với Gram âm cũng như một số vi khuẩn khác bao gồm *Mycoplasma* spp., *Chlamydiaceae* và *Rickettsia* spp., *Spirochaetes*. Cơ chế tác dụng của erythromycin và các macrolid khác là gắn thuận nghịch với tiểu đơn vị 50S của ribosom vi khuẩn nhạy cảm, kết quả là ức chế tổng hợp protein và từ đó ức chế tế bào vi khuẩn phát triển.

Tác dụng chính của erythromycin là kìm khuẩn nhưng có thể diệt khuẩn ở nồng độ cao đối với các chủng rất nhạy cảm. Vì macrolid xâm nhập ngay vào các tế bào bạch cầu và đại thực bào, nên có tiềm năng tác dụng hiệp đồng với cơ chế phòng vệ của người *in vivo*. Tác dụng của thuốc tăng lên ở pH kiềm nhẹ (khoảng pH 8,5), đặc biệt với các vi khuẩn Gram âm.

Phổ kháng khuẩn

Erythromycin có phổ tác dụng rộng, các vi khuẩn thường nhạy cảm với thuốc như sau:

Vì khuẩn Gram dương:

Các vi khuẩn gây bệnh bao gồm các cầu khuẩn Gram dương, các *Streptococcus* như *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*. Tuy nhiên kháng thuốc đã tăng ở cả hai loại vi khuẩn này, đặc biệt đối với *Streptococcus pneumoniae* kháng penicillin.

Hầu hết các chủng *Staphylococcus aureus* vẫn còn nhạy cảm, mặc dù sự đề kháng tăng lên nhanh. Một vài chủng *Enterococci* cũng vẫn nhạy cảm.

Nhiều vi khuẩn Gram dương khác còn nhạy cảm với erythromycin trong đó có: *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Listeria monocytogenes*. Thuốc có tác dụng trung bình với các vi khuẩn ký khí như *Clostridium* spp., độ nhạy cảm thay đổi ở chủng *Nocardia* nhưng erythromycin vẫn còn tác dụng với *Propionibacterium acnes*.

Vì khuẩn Gram âm:

Erythromycin có tác dụng với các cầu khuẩn Gram âm như *Neisseria meningitidis*, *N. gonorrhoeae* và *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*.

Các vi khuẩn Gram âm khác có độ nhạy cảm thay đổi nhưng thuốc vẫn còn tác dụng hữu hiệu là: *Bordetella* spp., vài chủng *Brucella*, *Flavobacterium*, *Legionella* spp. và *Pasteurella*, *Haemophilus ducreyi* được ghi nhận còn nhạy cảm, nhưng *H. influenzae* lại ít nhạy cảm. Các *Enterobacteriaceae* nói chung không nhạy cảm, thường kháng thuốc, tuy vậy một vài chủng nhạy cảm với thuốc ở pH kiềm.

Các vi khuẩn yếm khí Gram âm: *Helicobacter pylori* và nhiều chủng *Campylobacter jejuni* còn nhạy cảm. Hầu hết các chủng *Bacteroides fragilis* và nhiều chủng *Fusobacterium* đều kháng erythromycin.

Các vi khuẩn khác nhạy cảm với thuốc gồm có: *Actinomyces*, *Chlamydia*, *Rickettsia* spp., *Spirochete* như *Treponema pallidum* và *Borrelia burgdorferi*, một số *Mycoplasma* (nhất là *M. pneumoniae*) và một số *Mycobacteria* cơ hội như *Mycobacterium scrofulaceum* và *M. kansasii*; nhưng *M. intracellulare* lại thường kháng, kể cả *M. fortuitum*.

Các nấm, nấm men và virus đều kháng erythromycin. Erythromycin có thể ức chế tác dụng của cloramphenicol hoặc các lincosamid như clindamycin hoặc lincomycin do vị trí gắn kết gần kề trên ribosom.

Sự kháng thuốc

Kháng thuốc của nhóm macrolid thường liên quan đến quá trình làm thay đổi vị trí đích của thuốc. Cơ chế kháng thuốc có thể qua trung gian nhiễm sắc thể hoặc plasmid. Vi khuẩn kháng thuốc sinh ra một enzym methyl hóa adenin trong ribosom RNA, dẫn tới ức chế sự gắn kết của thuốc với ribosom.

Sự kháng thuốc của các chủng vi khuẩn như *Haemophilus influenzae*, *Corynebacterium diphtheriae* và *Staphylococci* đặc biệt *S. aureus* đã phát triển trong quá trình điều trị với erythromycin.

Chủng Streptococci bao gồm *Streptococcus pyogenes* (*Streptococci β-tan huyết nhóm A*), *Streptococci* nhóm B, *S. pneumoniae* và *Streptococci viridans*, *H. pylori*, *M. pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Campylobacter* spp. đã được báo cáo kháng erythromycin.

Kháng chéo đã xảy ra giữa erythromycin, các macrolid khác, các lincosamid và streptogramin B.

Các số liệu trong báo cáo ASTS cho thấy trong những năm 2000, các *Staphylococcus*, *Pneumococcus*, *Streptococcus* tan huyết nhóm A kháng erythromycin tăng lên nhiều, tỉ lệ đề kháng tăng đến 40% (*Streptococcus pneumoniae*), 55% (*Enterococcus faecalis*), 51% (*Streptococcus viridans*) và 59% (*Staphylococcus aureus*).

Sự kháng erythromycin tăng dần qua từng năm ở Việt Nam do sự lạm dụng các macrolid. Các macrolid nói chung và erythromycin nói riêng phải được hạn chế sử dụng, chỉ dùng khi cần, như vậy mới có cơ may giảm được sự kháng thuốc.

Dược động học

Erythromycin base không ổn định trong môi trường acid dạ dày, vì vậy sự hấp thu thay đổi và không ổn định. Dạng base thường bào chế viên bao phim hoặc viên bao tan trong ruột, dạng muối ổn định trong môi trường acid. Thức ăn có thể làm giảm sự hấp thu của dạng base hoặc dạng stearat, tuy nhiên mức độ còn phụ thuộc vào công thức bào chế. Dạng ester thường được hấp thu nhanh hơn và ít bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được từ 1 - 4 giờ sau khi dùng một liều thuốc, tùy theo dạng thuốc. Đạt nồng độ đỉnh khoảng 0,3 - 1,0 microgam/ml với liều 250 mg erythromycin base và từ 0,3 - 1,9 microgam/ml với liều 500 mg. Đối với dạng stearat cũng như vậy. Nồng độ đỉnh có thể cao hơn khi dùng 4 lần trong ngày. Nồng độ đỉnh khoảng 0,5 microgam/ml đạt được sau khi uống liều 250 mg dạng estolat hoặc 500 mg dạng ethylsuccinat. Với liều tiêm tĩnh mạch 200 mg gluceptat hoặc lactobionat đạt nồng độ đỉnh 3 - 4 microgam/ml.

Sinh khả dụng của erythromycin thay đổi từ 30 đến 65% tùy theo loại muối. Thuốc phân bố rộng khắp các dịch và mô, bao gồm cả dịch rì tai giữa, dịch tuyến tiền liệt, tinh dịch. Nồng độ cao được thấy ở gan, lách và đại thực bào. Thuốc thẩm kém qua hàng rào máu não và có nồng độ thấp ở dịch não tủy.

Từ 70 đến 75% dạng base và khoảng 95 % dạng ester của estolat, propionate gắn với protein. Erythromycin qua nhau thai, nồng độ thuốc trong huyết tương của bào thai thay đổi bằng khoảng 5 - 20 % của người mẹ. Thuốc phân bố vào sữa, nồng độ bằng khoảng 50 % nồng độ trong huyết tương.

Nửa đời vào khoảng 1,5 - 2,5 giờ, có thể kéo dài hơn ở người bệnh suy thận, đã có báo cáo khoảng 4 - 7 giờ ở người bị suy thận nặng.

Erythromycin một phần được chuyển hóa ở gan tạo thành dạng bất hoạt, chất chuyển hóa này chưa được xác định.

Erythromycin đào thải chủ yếu ở dạng không biến đổi qua mật và tái hấp thu ở ruột. Thải trừ qua nước tiểu từ 2 đến 15% dưới dạng không biến đổi.

Erythromycin hầu như không được thải loại bởi thâm phân máu hoặc thâm tích màng bụng.

Chỉ định

Erythromycin dùng để điều trị nhiều bệnh nhiễm khuẩn như viêm ruột do *Campylobacter*, hạch, bạch hầu, viêm tai giữa cấp tính, viêm đường hô hấp như viêm phế quản, viêm phổi và các nhiễm khuẩn do *Legionella*, viêm kết mạc trẻ sơ sinh và viêm kết mạc do *Chlamydia*, ho gà, viêm phổi (do *Mycoplasma*, *Chlamydia*, các loại viêm phổi không điển hình và cả do *Streptococcus*), nhiễm khuẩn da và cấu trúc da; trứng cá; viêm xoang; viêm vùng chậu, phối hợp với neomycin để phòng nhiễm khuẩn khi tiến hành phẫu thuật ruột. Thuốc có thể được dùng trong phác đồ gồm nhiều thuốc để điều trị bệnh than đường tiêu hóa hoặc đường thở; phòng bệnh bạch hầu ở người bệnh mất miễn dịch hoặc ho lâu ngày ở người bệnh giảm miễn dịch.

Erythromycin có thể dùng thay thế tetracycline, thuận lợi hơn tetracycline là có thể dùng cho người mang thai và các trẻ nhỏ, vì vậy rất có ích để trị các bệnh viêm phổi không điển hình do *Chlamydia* hoặc do *Haemophilus influenzae*.

Erythromycin cũng được dùng để phòng nhiễm khuẩn chu sinh hoặc nhiễm *Streptococcus* nhóm A, sốt thấp khớp và nhiễm khuẩn ở người bệnh cắt bỏ lách.

Erythromycin có thể dùng thay thế penicillin cho người bệnh dị ứng với penicillin, bao gồm một số bệnh lý khác nhau như bệnh do *Leptospira*, *Listeria*, viêm tai giữa, viêm vùng khung chậu, nhiễm khuẩn do tụ cầu, liên cầu, giang mai, liên cầu nhóm A, dự phòng thấp khớp.

Cả dạng uống và dùng tại chỗ đều được dùng điều trị bệnh trứng cá và trứng cá đỏ.

Chống chỉ định

Người bệnh quá mẫn với erythromycin hoặc với bất cứ thành phần nào trong công thức. Người bệnh trước đây đã dùng erythromycin mà có rối loạn về gan, người trước đó bị bệnh vàng da, người bệnh có tiền sử bị điếc.

Việc sử dụng được coi như không an toàn đối với người bệnh rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp, vì gây các đợt cấp tính.

Không được phối hợp với terfenadin, đặc biệt trong trường hợp người bệnh có bệnh tim, loạn nhịp, nhịp tim chậm, khoảng QT kéo dài, tim thiếu máu cục bộ, hoặc người bệnh có rối loạn điện giải.

Chống chỉ định sử dụng đồng thời erythromycin với các thuốc: Cisaprid, pimozid.

Thận trọng

Cần sử dụng rất thận trọng các dạng erythromycin cho người bệnh đang có bệnh gan hoặc suy gan, nhất là phải tránh dạng erythromycin estolat. Dùng nhiều lần estolat hay dùng quá 10 ngày làm tăng nguy cơ nhiễm độc gan. Cần giảm liều estolat đối với người bệnh bị suy thận nặng. Nên kiểm tra theo dõi chức năng gan khi dùng thuốc.

Cũng cần phải rất thận trọng khi dùng với người bệnh loạn nhịp tim và có các bệnh khác về tim. Trong trường hợp này, tương tác thuốc có thể gây tác dụng phụ chết người.

Erythromycin lactobionat cần sử dụng rất thận trọng cho người bệnh bị suy thận nặng, phải giảm liều, đặc biệt đối với người bệnh có biểu hiện ngộ độc.

Erythromycin có thể làm yếu cơ nặng thêm đối với người bệnh bị chứng nhược cơ nặng.

Erythromycin cần sử dụng thận trọng với người cao tuổi do nguy cơ về tác dụng phụ tăng.

Dùng erythromycin dài ngày có thể dẫn tới bội nhiễm nấm và vi khuẩn, đặc biệt nhiễm *Clostridium difficile* gây ỉa chảy và viêm

kết tràng.

Chứng hẹp môn vị phì đại ở trẻ em có thể có liên quan đến dùng macrolid trong đó có erythromycin trong thời kỳ cho con bú khi mẹ dùng macrolid.

Dung dịch tiêm có chứa alcol benzyllic làm chất bảo quản gây độc cho hệ thần kinh, nên không được dùng cho trẻ em.

Thời kỳ mang thai

Erythromycin đi qua nhau thai. Mặc dù không có các bằng chứng về ngô độc thai và quái thai trong các nghiên cứu trên động vật, nhưng chưa có các nghiên cứu thỏa đáng và được kiểm tra chặt chẽ về việc dùng erythromycin cho người mang thai hoặc khi sinh đẻ, vì vậy không dùng erythromycin cho người mang thai, trừ khi không còn liệu pháp nào thay thế và phải theo dõi thật cẩn thận.

Không dùng erythromycin estolat do làm tăng nguy cơ độc với gan và tăng tác dụng phụ đối với người mẹ và bào thai.

Thời kỳ cho con bú

Erythromycin tiết vào sữa mẹ, thuốc cần dùng thận trọng cho phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Erythromycin, dạng muối và ester của thuốc thường dung nạp tốt và hiếm có các phản ứng không mong muốn nặng. Tần xuất không rõ ràng và tỷ lệ có thể khác nhau tùy theo công thức thuốc. Khoảng 5 - 15% người bệnh dùng erythromycin có ADR. Phổ biến nhất là các tác dụng phụ về tiêu hóa. Tác dụng trên đường tiêu hóa liên quan đến liều và xuất hiện nhiều ở người trẻ hơn người cao tuổi. Tuần hoàn: Kéo dài thời gian QT, loạn nhịp thất và chứng tim đập nhanh.

TKTW: Cơn động kinh.

Da: Ngoại ban, ngứa.

Tiêu hóa: Đau bụng, chán ăn, ỉa chảy, buồn nôn, nôn, đau dạ dày, chứng khó tiêu. Chứng hẹp môn vị phì đại ở trẻ em, viêm đại tràng màng giáp, viêm tụy.

Gan: Vàng da út mật (hầu như với dạng estolat), viêm gan, xét nghiệm chức năng gan bất thường (transaminase tăng, bilirubin huyết thanh tăng).

Tai chỗ: Viêm tĩnh mạch và đau ở chỗ tiêm;

Thần kinh cơ và xương: Yếu cơ.

Toàn thân: Phản ứng dị ứng, quá mẫn, tăng huyết áp, mày đay.

Tai: Điếc, có hồi phục.

Dạng dùng tại chỗ: Ngứa, khô da, ban đỏ, tróc vảy.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Một số tác dụng không mong muốn có thể hồi phục, cách xử trí là ngừng thuốc.

Tránh dùng erythromycin estolat hoặc erythromycin ethylsuccinat cho người bệnh có bệnh sơ viêm gan do điều trị bằng erythromycin. Để tránh đau và kích ứng tĩnh mạch, truyền thuốc pha loãng tĩnh mạch liên tục hoặc ngắt quãng chậm trong 20 - 60 phút. Chỉ dùng tiêm truyền tĩnh mạch khi thật cần thiết để tránh các tai biến về tim mạch.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Viên nén bao phim hoặc nang giải phóng chậm hấp thu tốt và có thể cho uống không liên quan tới thức ăn. Viên nén hoặc nang giải phóng chậm có chứa hạt nhỏ (pellet) bao tan trong ruột hấp thu tốt khi cho uống sau bữa ăn ít nhất 30 phút và tốt hơn là nên uống trước hoặc sau bữa ăn 2 giờ. Nên uống nguyên cả viên thuốc, không chia nhỏ hoặc nghiền viên. Thuốc có thể uống với thức ăn để giảm kích ứng dạ dày nhưng không được uống với sữa hoặc đồ

uống có tính acid.

Những người bệnh không thể dùng đường uống hoặc ốm nặng có thể dùng tiêm tĩnh mạch (dạng lactobionat, gluceptat) với liều tương tự liều uống. Để giảm nguy cơ gây kích ứng, viêm tĩnh mạch huyết khối, chỉ nên tiêm truyền tĩnh mạch liên tục hoặc không liên tục dung dịch có chứa không quá 0,5% erythromycin; tiêm tĩnh mạch không liên tục trong vòng 20 phút đến 60 phút. Truyền nhanh có thể làm tăng chứng loạn nhịp tim và hạ huyết áp.

Cách pha dung dịch tiêm: Trước tiên pha dung dịch gốc có chứa không quá 5% erythromycin, chỉ dùng nước để pha thuốc tiêm để pha dung dịch gốc. Pha loãng dung dịch gốc với dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc dịch truyền thích hợp khác để được dung dịch có nồng độ 1 - 5 mg/ml trước khi sử dụng. Các dung dịch có tính acid như dung dịch tiêm glucose 5% trong nước chỉ được sử dụng khi đã trung tính với natri bicarbonat. Nếu dung dịch tiêm tĩnh mạch phải pha trong dung dịch glucose 5% thì chuẩn bị như sau: Thêm 0,5 ml dung dịch natri bicarbonat 8,4% vào 100 ml dung dịch glucose 5% trong nước).

Kem bôi: Ngoài dung dịch hoặc gel 2 - 4 % để điều trị trứng cá cũng có thể dùng ché phẩm kết hợp với benzoyl peroxid, ichthammol, tretinoin và kem acetat...

Liều lượng:

Người lớn:

Liều uống tương ứng với erythromycin là 250 mg/lần, cách 6 giờ một lần hoặc 333 mg cách 8 giờ một lần hoặc 500 mg/lần, cách 12 giờ/lần. Đối với các nhiễm khuẩn nặng có thể tăng tối 4 g/ngày, chia làm nhiều lần; chú ý khi dùng liều trên 1g/ngày phải chia đều liều uống thành 3 lần hoặc nhiều lần hơn.

Viêm mắt ở trẻ em và người lớn: Bôi thuốc lên vị trí mắt bị viêm (khoảng 1,25 cm), 2 - 6 lần/ngày.

Bôi tại chỗ: Trứng cá: Bôi vào diện tích da bị tổn thương 2 lần/ngày (sau khi đã rửa sạch và lau khô nhẹ).

Trẻ em:

Liều thường dùng khoảng 30 - 50 mg/kg/ngày, chia 2 - 4 lần. Trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng, liều có thể tăng lên gấp đôi, nhưng không vượt quá 4 g/ngày. Chú ý khi dùng liều trên 1g/ngày phải chia đều liều uống ít nhất làm 3 lần.

Dựa theo tuổi: Liều thường dùng cho trẻ từ 1 tháng tuổi đến dưới 2 tuổi dùng 125 mg/lần, ngày 4 lần; trẻ em từ 2 - 8 tuổi dùng 250 mg/lần, ngày 4 lần. Trẻ trên 8 tuổi dùng 250 mg - 500 mg/lần, ngày 4 lần hoặc có thể cho dùng liều như liều thường dùng của người lớn. Tăng liều gấp đôi với nhiễm khuẩn nặng.

Đối với trẻ sơ sinh khuyến cáo dùng liều như sau:

(Theo khuyến cáo của Viện trẻ em Hoa Kỳ): Trẻ sơ sinh nặng dưới 1,2 kg và dưới 1 tuần tuổi dùng 10 mg/kg uống cách 12 giờ một lần; trẻ một tuần tuổi hoặc lớn hơn và cân nặng bằng hoặc trên 1,2 kg dùng liều uống 10 mg/kg, cách 8 giờ /lần. Hoặc (theo Dược thư Anh): Trẻ sơ sinh dùng uống 12,5 mg/kg hoặc tiêm tĩnh mạch 10 - 12,5 mg/kg, cách 6 giờ/lần.

Dự phòng viêm kết mạc trẻ sơ sinh và viêm kết mạc do *Chlamydia*: Bôi thuốc mỡ (khoảng 0,5 - 1 cm) vào túi màng kết.

Liều đối với một số bệnh cụ thể:

Trẻ em:

Nhiễm *Bartonella sp* (bacillary angiomatosis [BA], peliosis hepatitis [PH]):

Uống 40 mg/kg/ngày, chia 4 lần (tối đa 2 g/ngày) trong 3 tháng (BA) hoặc 4 tháng (PH).

Viêm kết mạc mắt ở trẻ sơ sinh (*C. trachomatis*) Uống 50 mg/kg/ngày, chia 4 lần, trong 14 ngày.

Nhiễm khuẩn nhẹ đến vừa: Uống 30 - 50 mg/kg/ngày, chia 2 - 4 lần.

Ho gà: Uống 40 - 50 mg/kg/ngày, chia 4 lần, trong 14 ngày; tối đa 2g/ngày (không nên dùng cho trẻ dưới 1 tháng do dễ bị hẹp phì đại môn vị trẻ nhỏ).

Viêm họng, viêm phế quản (do *Streptococcus*): Uống 20 mg/kg/ngày, chia 2 lần, trong 10 ngày (không kéo dài thời gian điều trị do tăng kháng thuốc).

Viêm phổi (*C. trachomatis*): Uống 50 mg/kg/ngày, chia 4 lần, trong 14 - 21 ngày.

Dự phòng nhiễm khuẩn khi tiến hành phẫu thuật ruột: Uống 20 mg/kg vào 1 giờ chiều, 2 giờ chiều và 11 giờ tối trong ngày trước phẫu thuật, kết hợp làm sạch ruột thut thảo và uống neomycin.

Nhiễm khuẩn nặng: Tiêm tĩnh mạch 15 - 50 mg/kg/ngày; tối đa 4 g/ngày.

Người lớn:

Nhiễm *Bartonella* sp (bacillary angiomatosis [BA], peliosis hepatis [PH]): Uống 500 mg/lần, 4 lần/ngày, trong 3 tháng (BA) hoặc 4 tháng (PH).

Bệnh hạ cam: Uống 500 mg/lần, 3 lần/ngày, trong 7 ngày.

Viêm niệu đạo không do lậu (đồng nhiễm *C. trachomatis*): Uống 500 mg/lần, 4 lần/ngày, trong 7 ngày.

Nhiễm khuẩn do *Legionella*: Uống 1 - 4 g/ngày, chia nhiều lần, trong 21 ngày. **Chú ý:** Không kéo dài hơn thời gian điều trị và chỉ sử dụng cho người bệnh ngoại trú.

Ho gà: Uống 500 mg/lần, cách 6 giờ /lần, trong 14 ngày.

Dự phòng nhiễm khuẩn khi tiến hành phẫu thuật ruột: Uống 1 g vào 1 giờ chiều, 2 giờ chiều và 11 giờ tối trong ngày trước phẫu thuật kết hợp làm sạch ruột thut thảo và uống neomycin.

Điều chỉnh thuốc cho người suy thận

Liều erythromycin tối đa là 1,5 g/ngày được khuyến cáo cho người lớn bị suy thận nặng.

Tương tác thuốc

Erythromycin ức chế hệ enzym Cytochrom P₄₅₀, có thể làm giảm chuyển hóa ở gan đối với các thuốc bị chuyển hóa bởi hệ enzym này, bao gồm một số các thuốc sau: Carbamazepin, cyclosporin, hexobarbital, phenytoin, alfentanil, disopyramid, lovastatin và bromocriptin; do vậy dùng đồng thời sẽ làm giảm thái trì và tăng nồng độ các thuốc này trong huyết thanh. Cần theo dõi và điều chỉnh liều cho người bệnh.

Erythromycin bị chuyển hóa bởi isoenzym CYP3A, sử dụng đồng thời với các chất ức chế isoenzym CYP3A (fluconazol, ketoconazol, itaconazol, diltiazem, verapamil...) có thể làm tăng nồng độ erythromycin trong huyết thanh, liên quan đến tăng tỷ lệ đột tử do tim mà nguyên nhân có thể do tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT và loạn nhịp thất nghiêm trọng. Tránh dùng đồng thời erythromycin với các thuốc chống nấm trên cũng như các thuốc ức chế CYP3A.

Do nguy cơ xảy ra các tác dụng phụ nặng, tránh sử dụng đồng thời erythromycin với các thuốc: Cisaprid, dabigatran, etexilate, disopyramid, các kháng sinh nhóm lincosamid, nilotinib, pimozid, silodosin, tetrabenazine, thioridazine, topotecan, ziprasidone.

Chống chỉ định dùng phối hợp astemizole hoặc terfenadine với erythromycin vì nguy cơ độc với tim như xoắn đỉnh, nhịp nhanh thất và tử vong.

Erythromycin có thể ức chế chuyển hóa của carbamazepin và acid valproic, làm tăng nồng độ các thuốc này trong huyết tương và làm tăng độc tính. Nên thay thế kháng sinh khác đối với người bệnh đang dùng carbamazepin.

Erythromycin có thể làm tăng tác dụng và độc tính của các thuốc sau: Alfentanil, các benzodiazepin, thuốc chẹn kênh calci, carbamazepin, glycosid tim, cilostazol, cisaprid, clozapine, colchicine, corticosteroid (tòan thân), cyclosporin, rivaroxaban, salmeterol, dẫn xuất của xanthin, các chất đối kháng vitamin K,

zopiclon, ziprasidone.

Tác dụng của erythromycin có thể tăng khi dùng đồng thời với các thuốc: Alfuzosin, ciprofloxacin, dasatinib, gadobutrol.

Erythromycin có thể làm giảm tác dụng của clopidogrel, zafirlukast, vắc xin thương hàn.

Tránh dùng rượu do làm giảm hấp thu erythromycin và tăng tác dụng phụ của rượu.

Erythromycin làm tăng nồng độ của digoxin, disopyramid trong máu, kéo dài khoảng thời gian QT và chứng tim đập nhanh. Erythromycin làm tăng nồng độ của quinidin trong máu và tăng độc tính cho tim.

Các thuốc kìm khuẩn có thể ảnh hưởng đến tác dụng diệt khuẩn của penicillin trong điều trị viêm màng não hoặc các trường hợp cần có tác dụng diệt khuẩn nhanh. Tốt nhất là tránh phối hợp.

Erythromycin có thể đẩy hoặc ngăn chặn không cho cloramphenicol hoặc lincomycin gắn với tiểu đơn vị 50S của ribosom vi khuẩn, do đó đối kháng tác dụng của những thuốc này.

Tránh dùng đồng thời erythromycin với diltiazem và verapamil do tăng nồng độ erythromycin trong máu dẫn đến tác dụng phụ cho tim; đồng thời nồng độ của diltiazem và verapamil trong máu cũng tăng và nguy cơ gây tác dụng phụ của thuốc cao.

Erythromycin làm giảm sự thanh thải của các xanthin như aminophyllin, theophyllin, cafein, do đó làm tăng nồng độ của những chất này trong máu. Nếu cần, phải điều chỉnh liều.

Erythromycin có thể kéo dài quá mức thời gian prothrombin và làm tăng nguy cơ chảy máu khi điều trị kéo dài bằng warfarin, do làm giảm chuyển hóa và độ thanh thải của thuốc này. Cần phải điều chỉnh liều warfarin và theo dõi chặt chẽ thời gian prothrombin.

Erythromycin làm giảm độ thanh thải của midazolam hoặc triazolam và làm tăng tác dụng của những thuốc này.

Dùng liều cao erythromycin với các thuốc có độc tính với thính giác ở người bệnh suy thận có thể làm tăng tiềm năng độc tính với thính giác của những thuốc này.

Phối hợp erythromycin với các thuốc có độc tính với gan có thể làm tăng tiềm năng độc với gan.

Erythromycin ức chế chuyển hóa của ergotamin và làm tăng tác dụng co thắt mạch của thuốc này.

Thận trọng khi dùng erythromycin cùng với lovastatin vì có thể làm tăng nguy cơ tiêu cơ vân.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc viên và nang 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. Erythromycin lactobionate nên hoàn nguyên với nước để pha thuốc tiêm đã tiệt khuẩn, không có chất bảo quản để tránh tạo gel; dung dịch hoàn nguyên ổn định 2 tuần trong tủ lạnh và 8 giờ ở nhiệt độ phòng.

Dung dịch erythromycin tiêm truyền tĩnh mạch ổn định ở pH 6 - 8. Hỗn dịch uống: Dạng cồn, sau khi pha bảo quản trong tủ lạnh và dùng trong 10 ngày. Dạng bột erythromycin ethylsuccinate sau khi pha có thể bảo quản ở nhiệt độ phòng và sử dụng trong 14 ngày.

Dạng kem, dung dịch để bôi và thuốc nhỏ mắt bảo quản ở nhiệt độ phòng.

Tương kỵ

Độ bền của các dẫn xuất erythromycin phụ thuộc pH. Sự phân hủy xảy ra rất nhanh ở pH lớn hơn 10 hoặc thấp hơn 5,5. Tương kỵ phụ thuộc vào nhiều yếu tố như nhiệt độ, nồng độ các dung dịch và các dung dịch để pha loãng. Tương kỵ có thể xảy ra khi chế phẩm erythromycin phối hợp với các thuốc hoặc các thành phần khác có tính acid hay kiềm cao. Đã có những thông báo về tương kỵ giữa các dạng pha tiêm của erythromycin (như glucoseptate hoặc lactobionate)

với amikacin, aminophylin, barbiturat, một số cephalosporin như cephalazolin, cephalothin, cloramphenicol, colistin sulfomethat natri, heparin natri, metaraminol, metoclopramid, phenytoin, streptomycin, tetracyclin và một số vitamin.

Quá liều và xử trí

Cho dùng epinephrin, corticosteroid và thuốc kháng histamin để xử trí các phản ứng dị ứng; thụt rửa dạ dày để loại trừ thuốc chưa hấp thu ra khỏi cơ thể; và khi cần dùng các biện pháp hỗ trợ.

Thông tin qui chế

Erythromycin 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

Acneegel; Axcel Erythromycin ES; Axcel Erythromycin ES-200; Cadieryth; DlogeEry; Eighteengel; Elrygel Gel; Emycin DHG; E-myct 250; E'rossan trị mụn; Ery Children; Eryacne; Erybiotic 250; Erybon-500; Erycaf; Eryderm; Eryfar; Eryfluid; EryMarom; Erymekophar; Erythom; Eurycin; Hypezin; NDC-Erythromycin 250; Nestromycin-250; Purecare; Stiemytin; Therykid; Tretinacne; Vudu-Erythromycin.

ERYTHROPOIETIN

Tên chung quốc tế: Erythropoietin.

Mã ATC: B03XA01.

Loại thuốc: Thuốc kích thích tạo hồng cầu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm (không có chất bảo quản): Lọ 2 000 đvqt/1 ml; 3 000 đvqt/1 ml; 4 000 đvqt/1 ml; 10 000 đvqt/1 ml; 40 000 đvqt/1 ml [chứa albumin người].

Thuốc tiêm có chất bảo quản: Lọ 20 000 đvqt/2 ml; 20 000 đvqt/1 ml [chứa albumin người và rượu benzyl].

Được lý và cơ chế tác dụng

Erythropoietin là một hormon thiết yếu để tạo hồng cầu trong tủy xương. Phần lớn hormon này do thận sản xuất để đáp ứng với thiếu oxy mô, một phần nhỏ (10% đến 14%) do gan tổng hợp (gan là cơ quan chính sản xuất ra erythropoietin ở bào thai). Erythropoietin tác dụng như một yếu tố tăng trưởng, kích thích hoạt tính giàn phân các tế bào gốc dòng hồng cầu và các tế bào tiền thân hồng cầu (tiền nguyên hồng cầu). Hormon này cũng còn có tác dụng gây biệt hóa, kích thích biến đổi đơn vị tạo cụm (CFU) thành tiền nguyên hồng cầu. Erythropoietin phong thích hồng cầu lười từ tủy xương đi vào dòng máu, ở đó hồng cầu lười trưởng thành tạo thành hồng cầu, dẫn đến số lượng hồng cầu tăng lên, do đó nâng mức hematocrit và hemoglobin. Giảm oxy mô hoặc thiếu máu làm tăng tiết erythropoietin và ở điều kiện này lượng erythropoietin có thể đạt đến 1 000 lần nồng độ erythropoietin trong huyết thanh bình thường; đáp ứng này có thể bị suy giảm trong một vài tình trạng bệnh tật như suy thận mạn tính.

Erythropoietin sử dụng trong lâm sàng được sản xuất bằng kỹ thuật tái tổ hợp DNA và những dạng erythropoietin người tái tổ hợp này có tên là epoetin. Epoetin alpha, epoetin beta, epoetin gamma, epoetin omega, và epoetin zeta là những erythropoietin người tái tổ hợp có nguồn gốc từ một gen erythropoietin người dòng đơn (cloned). Tất cả các epoetin đều chứa 165 acid amin. Epoetin và erythropoietin tự nhiên hoàn toàn giống nhau về trình tự acid amin và có chuỗi oligosacharid rất giống nhau trong cấu

trúc hydrat carbon. Phân tử của chúng có nhiều nhóm glycosyl nhưng khác nhau về vị trí các nhóm glycosyl. Epoetin delta là một erythropoietin người tái tổ hợp. Epoetin này có cùng trình tự acid amin và vị trí nhóm glycosyl như erythropoietin người. Epoetin có tác dụng sinh học như erythropoietin nội sinh và hoạt tính là 129 000 đơn vị cho 1 mg hormon.

Sau khi tiêm khoảng 1 tuần, epoetin làm tăng đáng kể tế bào gốc tạo máu ở ngoại vi. Trong vòng 3 đến 4 tuần, hematocrit tăng, phụ thuộc vào liều dùng. Các tế bào gốc (CFU - GM và CFU - mix) bình thường không phải là những tế bào sản xuất hồng cầu. Như vậy, khi được dùng với liều điều trị, epoetin có thể tác dụng lên cả hai dòng tế bào (dòng hồng cầu và dòng tủy).

Ở người bệnh thiếu máu do thiếu sắt hoặc do mất máu kín đáo, epoetin có thể không gây được đáp ứng hoặc duy trì tác dụng.

Được động học:

Do bản chất là một protein, nên epoetin bị phân hủy ở đường tiêu hóa và phải dùng theo đường tiêm (truyền tĩnh mạch, tiêm dưới da, nhỏ giọt trong màng bụng). Được động học của các epoetin có vài khác biệt, có thể do sự khác nhau về glycosyl hóa và do công thức bào chế của các thành phẩm. Được động học của epoetin tiêm dưới da khác với khi tiêm tĩnh mạch và đường dưới da có ưu điểm hơn vì cho phép kéo dài tác dụng.

Epoetin phân bố nhanh vào huyết tương, gan, thận và tủy xương. Một ít thuốc chuyển hóa và bị phân hủy. Epoetin bài tiết phân lớn qua phân và một lượng nhỏ thuốc tìm thấy trong nước tiểu.

Epoetin alpha hấp thu chậm và không hoàn toàn sau khi tiêm dưới da, và có sinh khả dụng tuyệt đối vào khoảng 10 - 20%. Nồng độ đỉnh của epoetin alpha sau khi tiêm tĩnh mạch đạt được trong vòng 15 phút, và trong vòng 5 - 24 giờ sau khi tiêm dưới da. Nửa đời thải trừ của epoetin alpha sau liều tiêm tĩnh mạch là 4 - 13 giờ ở người bệnh suy thận mạn tính; nói chung nửa đời thải trừ giảm ở người bệnh có chức năng thận bình thường. Nửa đời thải trừ của epoetin alpha sau liều tiêm dưới da ước tính vào khoảng 24 giờ.

Epoetin beta cũng có hấp thu tương tự, chậm và không hoàn toàn, sau khi tiêm dưới da, và có sinh khả dụng tuyệt đối từ 23 - 42%. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh của epoetin beta sau liều tiêm dưới da đạt được trong vòng 12 - 28 giờ. Nửa đời thải trừ của epoetin beta sau liều tiêm tĩnh mạch là 4 - 12 giờ và nửa đời cuối sau liều tiêm dưới da là 13 - 28 giờ.

Epoetin delta có sinh khả dụng trong khoảng 26 - 36% sau khi tiêm dưới da, đạt nồng độ đỉnh trong huyết thanh sau 8 - 36 giờ, và có nửa đời thải trừ ở người bệnh khoảng 27 - 33 giờ. Sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc có nửa đời thải trừ vào khoảng 4 - 13 giờ ở người bệnh bị suy thận mạn tính, giá trị này là khoảng gấp đôi so với ở người khỏe mạnh.

Epoetin zeta có sinh khả dụng khoảng 20% sau khi tiêm dưới da, và đạt nồng độ đỉnh trong huyết thanh sau khoảng 12 - 18 giờ. Nửa đời thải trừ sau khi tiêm dưới da ước tính khoảng 24 giờ. Nửa đời thải trừ sau khi tiêm tĩnh mạch ở người khỏe mạnh 4 giờ, và ở người bệnh bị suy thận mạn tính 5 giờ; nửa đời thải trừ ở trẻ em khoảng 6 giờ.

Chỉ định

Điều trị thiếu máu (để nâng đỡ hoặc duy trì mức hồng cầu và giảm nhu cầu truyền máu) do suy thận mạn tính (kể cả ở người bệnh phải hay không phải chạy thận nhân tạo), ở người bệnh đang thẩm tách màng bụng (để giảm hoặc loại bỏ nhu cầu truyền máu).

Điều trị thiếu máu do hóa trị liệu ở người bị bệnh ác tính không ở tủy xương, thiếu máu do liên quan đến zidovudin ở người bệnh nhiễm HIV dương tính.

Điều trị thiếu máu đáng sắc - hồng cầu bình thường bao gồm thiếu máu do các rối loạn viêm như viêm khớp dạng thấp.

Điều trị thiếu máu ở mức độ vừa phải (nhưng không thiếu sắt) ở người bệnh trước phẫu thuật chọn lọc (không phải tim hoặc mạch máu) nhằm tăng sản lượng máu thu thập để truyền máu tự thân, giảm nhu cầu truyền máu đồng loại.

Điều trị thiếu máu ở trẻ sơ sinh thiếu tháng.

Chóng chỉ định

Tăng huyết áp không kiểm soát được.

Quá mẫn với albumin hoặc sản phẩm từ tế bào động vật có vú.

Giảm bạch cầu trung tính ở trẻ sơ sinh.

Thận trọng

Người bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim; người bệnh bị tăng huyết áp;

Người bệnh tăng trương lực cơ mà không kiểm soát được, chuột rút, có tiền sử động kinh;

Người bệnh suy gan mạn tính; người bệnh có khối u ác tính;

Người bệnh tăng tiêu cầu; người có bệnh về máu kể cả thiếu máu hồng cầu liềm, các hội chứng loạn sản tủy, tình trạng máu dễ đông. Cần kiểm soát tốt chứng cao huyết áp trước khi bắt đầu điều trị và theo dõi huyết áp trong thời gian điều trị.

Dùng erythropoietin cho các vận động viên bị coi là dùng chất kích thích. Thiếu giám sát của thầy thuốc và không theo dõi tình trạng mất nước trong khi thi đấu đòi hỏi dai sức thì dễ xảy ra các hậu quả nghiêm trọng về sự thay đổi độ quánh của máu, có thể gây tử vong. Tác dụng của erythropoietin bị chậm hoặc giảm do nhiều nguyên nhân như: thiếu sắt, nhiễm khuẩn, viêm hay ung thư, bệnh về máu (thalassemia, thiếu máu dai dẳng, rối loạn sinh tủy), thiếu acid folic hoặc thiếu vitamin B₁₂, tan máu, nhiễm độc nhôm. Cần phải kiểm tra những người bệnh có tiền triển giảm hiệu quả đột ngột. Nếu chẩn đoán bị loạn sản hồng cầu nguyên phát thì phải ngừng điều trị và tính đến việc thử kháng thể epoetin; không được cho người bệnh chuyển sang dùng loại epoetin khác.

Có thể tăng liều heparin ở người bệnh đang thẩm tách nhằm làm tăng thể tích hồng cầu đặc.

Cần theo dõi thường kỳ số lượng tiểu cầu, nồng độ hemoglobin và nồng độ kali huyết thanh.

Phải kiểm soát liều lượng cần thận tránh tăng quá nhanh hematocrit và hemoglobin, không để vượt quá các giá trị khuyến cáo vì sẽ tăng nguy cơ tăng huyết áp và các trường hợp huyết khối.

Thời kỳ mang thai

Không có bằng chứng rõ ràng cho thấy epoetin qua nhau thai. Vì thiếu máu và cản thiết truyền máu nhiều lần cũng gây nguy cơ đáng kể cho mẹ và thai nhi, nên chỉ dùng epoetin trong thời kỳ mang thai khi lợi ích dùng epoetin trội hơn nguy cơ được biết.

Thời kỳ cho con bú

Vì không biết epoetin có bài tiết vào sữa hay không nên phải dùng thuốc thận trọng trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các epoetin đều có dung nạp khá tốt, có tác dụng không mong muốn tương đối nhẹ và thường phụ thuộc vào liều. Tiêm tĩnh mạch hay gây ra tác dụng phụ nhiều hơn tiêm dưới da.

Rất thường gặp ADR > 10/100

Tuần hoàn: Tăng huyết áp (5 - 24%), các sự kiện huyết khối/mạch máu (phẫu thuật ghép đường vòng: 23%), phù nề (6 - 17%), huyết khối tĩnh mạch sâu (3 - 11%).

Thần kinh trung ương: Sốt (29 - 51%), chóng mặt (< 7 - 21%), mất ngủ (13 - 21%), đau đầu (10 - 19%).

Ngoài da: Ngứa (14 - 22%), đau ngoài da (4 - 18%), ban da (< 16%), trứng cá.

Tiêu hóa: Buồn nôn (11 - 58%), táo bón (42 - 53%), nôn (8 - 29%), tiêu chảy (9 - 21%), khó tiêu (7 - 11%).

Sinh dục - tiết niệu: Nhiễm khuân đường tiết niệu (3 - 12%).

Tại chỗ: Kích ứng và đau tại chỗ tiêm (< 10 - 29%).

Thần kinh - cơ, xương: Đau khớp (11%), dị cảm (11%).

Hô hấp: Ho (18%), sung huyết (15%), khó thở (13 - 14%), nhiễm khuân đường hô hấp trên (11%).

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Ốn lạnh và đau xương (triệu chứng "giống cảm cúm") chủ yếu ở vào mũi tiêm tĩnh mạch đầu tiên.

Tuần hoàn: Huyết khối nơi tiêm tĩnh mạch (7%), cục máu đông trong máy thẩm tách, tiểu cầu tăng tạm thời.

Máu: Thay đổi quá nhanh về hematocrit, tăng kali huyết.

Thần kinh: Chuột rút, cơn động kinh toàn thể (1 - 3%).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100 (giới hạn ở những ADR quan trọng hoặc đe dọa tính mạng)

Toàn thân: Phản ứng dị ứng, quá mẫn, mày đay, đau cơ.

Tuần hoàn: Thiếu máu (nặng, có hoặc không giảm tế bào máu khác), tai biến mạch máu não, nhồi máu cơ tim, nghẽn mạch phổi, giảm sinh dòng hồng cầu, huyết khối, huyết khối vi mạch, huyết khối tĩnh mạch thận, huyết khối tĩnh mạch thái dương, huyết khối động mạch vũng mạc, viêm tĩnh mạch huyết khối, nhịp tim nhanh, con thiêu máu cục bộ nhất thời, kháng thể trung hòa.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tuần hoàn: Tăng tiêu cầu, cơn đau thắt ngực.

Vã mồ hôi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần theo dõi hematocrit một cách thường xuyên và điều chỉnh liều theo đáp ứng nồng độ hemoglobin.

Để tránh tăng đông máu gây tắc mạch, sau khi đã tiêm thuốc vào tĩnh mạch thì tiêm thêm ngay 10 ml dung dịch muối đẳng trương và tăng liều heparin trong khi chạy thận nhân tạo để phòng huyết khối. Khi tăng huyết áp tới mức nguy hiểm mà các liệu pháp chống tăng huyết áp không có kết quả thì rạch tĩnh mạch để lấy máu ra có thể kết quả tốt.

Liều lượng và cách dùng

Tác dụng điều trị của erythropoietin phụ thuộc vào liều; tuy nhiên liều cao hơn 300 đơn vị/kg, tuần ba lần không cho kết quả tốt hơn. Liều erythropoietin tối đa an toàn chưa được xác định. Nồng độ hemoglobin của người bệnh không được vượt quá 12 g/100 ml và không được tăng quá 1 g/100 ml trong 2 tuần trong thời gian điều trị đối với bất cứ người bệnh nào. Dùng thêm sắt hoặc L-carnitin làm tăng đáp ứng với erythropoietin, do đó có thể giảm liều thuốc cần dùng để kích thích tạo hồng cầu. Đáp ứng huyết học của epoetin bị giảm nếu sắt không được cung cấp đầy đủ, vì vậy cần theo dõi tình trạng sắt và cung cấp bổ sung nếu cần thiết đối với tất cả các người bệnh.

Các epoetin (alpha, beta, delta và zeta) là những erythropoietin người tái tổ hợp để sử dụng lâm sàng có cùng tác dụng дược lý như erythropoietin nội sinh.

Thiếu máu ở người bệnh suy thận mạn tính:

Epoetin alpha, epoetin beta hoặc epoetin delta được dùng theo đường tiêm tĩnh mạch hoặc dưới da; epoetin zeta chỉ có thể dùng theo đường tiêm tĩnh mạch.

Đối với người bệnh thẩm tách máu, cần phải cho liều epoetin bằng đường tiêm tĩnh mạch, vì tiêm dưới da có nguy cơ gây giảm sinh dòng hồng cầu; có thể cho thuốc trong khi hoặc vào cuối đợt thẩm tách dùng đường vào mạch của thẩm tách. Đối với người bệnh chuẩn bị thẩm tách hoặc thẩm tách qua màng bụng (ở những người này không thể đưa thuốc dễ dàng bằng đường tĩnh mạch) phải đưa thuốc và bằng đường tiêm dưới da.

Mục đích của điều trị ở người lớn là làm tăng nồng độ hemoglobin

lên đến 10 - 12 g/ml hoặc làm tăng hematocrit lên đến 30 - 36%. Tính toán liều theo từng người bệnh để đạt và duy trì nồng độ hemoglobin trong giới hạn này. Cần theo dõi hemoglobin mỗi tuần 2 lần sau khi dùng liều khởi đầu cho đến khi nồng độ hemoglobin ổn định và xác lập được liều duy trì. Phải duy trì tốc độ tăng hemoglobin dần dần để giảm thiểu các tác dụng không mong muốn như tăng huyết áp, nên tăng theo ti lệ không quá 2 g/100 ml mỗi tháng.

Điều trị bằng epoetin alpha hoặc epoetin zeta

Epoetin alpha: Có thể tiêm dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch trong tối thiểu 1 phút; có thể tiêm tĩnh mạch chậm trong 5 phút trong trường hợp người bệnh có tác dụng không mong muốn giống cảm cúm.

Epoetin zeta: Có thể tiêm tĩnh mạch.

Liều người lớn đang thâm tách máu hoặc chuẩn bị thâm tách máu: Liều khởi đầu của epoetin alpha hoặc epoetin zeta mỗi lần là 50 đơn vị/kg, tuần 3 lần. Đối với epoetin alpha liều khởi đầu có thể cao hơn, mỗi lần là 50 - 100 đơn vị/kg, tuần 3 lần.

Có thể tăng liều cách quãng 4 tuần, mỗi lần 25 đơn vị/kg, tuần 3 lần cho đến khi đạt được kết quả mong muốn.

Người bệnh đang thâm tách qua màng bụng: Có thể dùng liều khởi đầu, mỗi lần 50 đơn vị/kg, tuần 2 lần.

Đáp ứng không thỏa đáng hoặc thiếu đáp ứng: Nếu người bệnh không đạt được mức nồng độ đích của hemoglobin 10 - 12 g/100 ml sau các lần tham dò liều thích hợp trong 12 tuần thì không tiếp tục tăng liều và dùng liều tối thiểu có hiệu quả để duy trì mức hemoglobin đủ để không phải truyền hồng cầu và đánh giá người bệnh về những nguyên nhân khác gây thiếu máu. Sau đó theo dõi chặt chẽ hemoglobin, nếu đáp ứng có cải thiện thì có thể tiếp tục điều chỉnh liều như đã khuyến cáo ở trên. Nếu đáp ứng không cải thiện thì ngừng hẳn epoetin và phải tiếp tục truyền hồng cầu trở lại. Một khi đã đạt được mức hemoglobin mong muốn, cần điều chỉnh liều để điều trị duy trì:

Tổng liều duy trì hàng tuần thường dùng của epoetin alpha hoặc epoetin zeta ở người bệnh chuẩn bị thâm tách là 50 - 100 đơn vị/kg chia thành 3 liều nhỏ, và ở người bệnh thâm tách máu là vào khoảng 75 - 300 đơn vị/kg, chia thành 3 liều nhỏ. Ở người bệnh chuẩn bị thâm tách thì tổng liều hàng tuần không được vượt quá 600 đơn vị/kg. Ở người bệnh đang thâm tách qua màng bụng, tổng liều duy trì hàng tuần là 50 - 100 đơn vị/kg chia làm 2 liều nhỏ.

Liều trẻ em: Epoetin alpha hoặc epoetin zeta có thể dùng tiêm tĩnh mạch cho trẻ em đang thâm tách máu. Liều khởi đầu mỗi lần 50 đơn vị/kg, tuần 3 lần. Có thể tăng liều cách quãng 4 tuần, mỗi lần tăng 25 đơn vị/kg, tuần 3 lần cho đến lúc đạt nồng độ đích hemoglobin 9,5 - 11 g/100 ml. Tổng liều duy trì hàng tuần thường dùng chia làm 3 liều nhỏ:

Người bệnh < 10 kg: 225 - 450 đơn vị/kg; người bệnh 10 - 30 kg: 180 - 450 đơn vị/kg; người bệnh > 30 kg: 90 - 300 đơn vị/kg.

Epoetin beta cũng được dùng tương tự để điều trị thiếu máu do suy thận mạn tính ở người bệnh thâm tách máu và chuẩn bị thâm tách máu. Có thể tiêm dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch trong 2 phút với các liều sau đây cho người lớn và trẻ em:

Liều khởi đầu tiêm dưới da là 60 đơn vị/kg/tuần, tiêm trong 4 tuần; có thể chia tổng liều hàng tuần để cho thành liều hàng ngày hoặc chia làm 3 lần trong tuần. Liều khởi đầu tiêm tĩnh mạch mỗi lần là 40 đơn vị/kg, tuần 3 lần, tiêm trong 4 tuần; sau đó có thể tăng liều đến 80 đơn vị/kg/lần, tuần 3 lần.

Sau đó có thể tăng liều epoetin beta cách quãng 4 tuần, đối với liều tiêm dưới da và cả tiêm tĩnh mạch, tăng từng nắc 60 đơn vị/kg mỗi tuần, chia làm nhiều liều nhỏ cho đến khi đạt được nồng độ mong muốn của hemoglobin hoặc hematocrit. Tổng liều hàng tuần của epoetin beta không được quá 720 đơn vị/kg.

Để duy trì, lúc đầu dùng $\frac{1}{2}$ liều và sau đó cứ 1 hoặc 2 tuần điều

chinh 1 lần tùy theo đáp ứng. Có thể chia liều duy trì tiêm dưới da hàng tuần thành 1, 3 hoặc 7 liều; ở người bệnh đã ở một liều tuần một lần thì có thể điều chỉnh thành cứ 2 tuần một liều độc nhất.

Epoetin delta cũng được dùng để điều trị thiếu máu của suy thận mạn tính ở người bệnh thâm tách và chuẩn bị thâm tách.

Liều khởi đầu tiêm dưới da 50 đơn vị/kg, 2 lần/tuần; liều khởi đầu tiêm tĩnh mạch 50 đơn vị/kg, 3 lần/tuần. Có thể điều chỉnh liều vào quãng 25 - 50%, cách ít nhất là 4 tuần, theo nhu cầu.

Thiếu máu ở người bệnh điều trị bằng zidovudin

Ở người lớn đang nhiễm HIV điều trị bằng zidovudin dùng epoetin có thể có lợi nếu nồng độ erythropoietin nội sinh trong huyết thanh \leq 500 mili đơn vị/ml. Có thể tiêm dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch epoetin alpha với liều khởi đầu là 100 đơn vị/kg, 3 lần/tuần trong 8 tuần. Sau đó có thể tăng liều cách 4 đến 8 tuần vào quãng 50 - 100 đơn vị/kg, 3 lần/tuần tùy theo đáp ứng. Tuy nhiên, không chắc người bệnh đã có hiệu quả với liều 300 đơn vị/kg, 3 lần/tuần nếu liều này không gây được một đáp ứng thỏa mãn.

Thiếu máu do hóa trị liệu ung thư

Ở người lớn đang dùng hóa trị liệu để điều trị bệnh ác tính không thuộc dòng tuy, có thể dùng epoetin alpha, epoetin beta hoặc epoetin zeta tiêm dưới da để chữa thiếu máu triệu chứng, thường dùng khi nồng độ hemoglobin hạ xuống \leq 10 g/100 ml. Phải nâng mức hemoglobin lên dần dần; không được vượt quá mức 2 g/100 ml/tháng và không được lớn hơn nồng độ tối ưu của hemoglobin 12 g/100 ml.

Liều khởi đầu của epoetin alpha hoặc epoetin zeta là 150 đơn vị/kg, 3 lần/tuần hoặc 450 đơn vị/kg, tuần 1 lần. Có thể tăng liều sau 4 đến 8 tuần, nếu cần, đến 300 đơn vị/kg, 3 lần/tuần. Nếu sau 4 tuần dùng liều cao hơn mà vẫn không có đáp ứng thỏa đáng thì phải ngừng điều trị. Cũng có thể cho epoetin alpha với liều 40 000 đơn vị/tuần 1 lần, sau 6 tuần có thể tăng liều lên đến 60 000 đơn vị, nếu cần.

Liều khởi đầu của epoetin beta là 30 000 đơn vị (khoảng 450 đơn vị/kg), mỗi tuần dùng liều độc nhất hoặc chia thành 3 đến 7 liều nhỏ. Sau 4 tuần có thể tăng liều lên gấp đôi nếu cần, nhưng nếu sau 4 tuần dùng liều cao hơn mà vẫn không có đáp ứng thỏa đáng thì phải ngừng điều trị. Tổng liều hàng tuần không được vượt quá 60 000 đơn vị. Khi đã đạt được nồng độ hemoglobin mong muốn, cần giảm liều khoảng 25 - 50% để điều trị duy trì, và điều chỉnh khi cần thiết.

Sau khi kết thúc dùng hóa trị liệu phải ngừng sử dụng các epoetin, nhưng ở Anh có thể tiếp tục sử dụng epoetin alpha, epoetin beta hoặc epoetin zeta trong một tháng trở lại.

Ở trẻ em, có thể dùng epoetin alpha tiêm tĩnh mạch với liều độc nhất hàng tuần 600 đơn vị/kg (tối đa 40 000 đơn vị). Nếu cần thiết có thể tăng liều cách 4 tuần đến 900 đơn vị/kg (tối đa 60 000 đơn vị).

Người bệnh phẫu thuật

Có thể dùng epoetin alpha, epoetin beta hoặc epoetin zeta có bổ sung sắt để điều trị người bệnh thiếu máu (hemoglobin từ 10 đến 13 g/100 ml) chuẩn bị phẫu thuật chọn lọc (không phải tim hoặc mạch máu) nhằm giảm nhu cầu phải truyền máu đồng loại; hoặc người bệnh có nguy cơ cao mất máu nhiều cần phải được truyền máu trước, trong, và sau phẫu thuật.

Liều dùng để tăng sản lượng máu bẩm sinh ở người lớn phụ thuộc vào lượng máu cần thu nhận và các yếu tố như thể tích máu toàn bộ và hematocrit của người bệnh. Có thể dùng epoetin alpha, epoetin beta hoặc epoetin zeta theo chế độ trị liệu sau đây:

Tiêm tĩnh mạch **epoetin alpha hoặc epoetin zeta** với liều 600 đơn vị/kg, 2 lần/tuần, bắt đầu dùng trước phẫu thuật 3 tuần.

Tiêm tĩnh mạch **epoetin beta** với liều không quá 800 đơn vị/kg, hoặc tiêm dưới da với liều không quá 600 đơn vị/kg, 2 lần/tuần trong 4 tuần trước phẫu thuật.

Để giảm nhu cầu truyền máu đồng loại ở người lớn, có thể dùng *epoetin alpha* tiêm dưới da với liều 600 đơn vị/kg, tuần 1 lần, bắt đầu 3 tuần trước phẫu thuật, và liều thứ tư cho vào ngày phẫu thuật. Cách khác, khi thời gian trước phẫu thuật bị ngắn, có thể tiêm dưới da với liều hàng ngày 300 đơn vị/kg trong 10 ngày trước phẫu thuật, vào ngày phẫu thuật và trong 4 ngày sau phẫu thuật. Cần bổ sung sắt đầy đủ. Kết hợp với folat, cyanocobalamin, uống hoặc tiêm sắt và tăng cường dinh dưỡng có thể làm hemoglobin hay hematocrit tăng mỗi ngày lên 5% hoặc hơn nữa.

Thiếu máu ở trẻ sơ sinh thiếu tháng

Epoetin beta cũng được dùng để dự phòng và điều trị thiếu máu của trẻ sơ sinh thiếu tháng có thể trong thấp. Chỉ nên dùng những dạng bào chế không có chất bảo quản cho trẻ sơ sinh (những thành phẩm không chứa rượu benzyl).

Để điều trị thiếu máu của trẻ sơ sinh thiếu tháng dùng *epoetin beta* tiêm dưới da với liều 250 đơn vị/kg, 3 lần/tuần. Nên bắt đầu điều trị càng sớm càng tốt và tiếp tục trong 6 tuần.

Với những người bệnh bị thiếu máu rất nặng, nguy hiểm đến tính mạng mà không muốn hoặc không thể truyền máu được thì vẫn có thể cho dùng *epoetin*, mặc dù điều này chỉ có ý nghĩa nhân đạo vì không có gì đảm bảo trước là người bệnh có thể hồi phục.

Tương tác thuốc

Dùng các thuốc ức chế men chuyển đồng thời với erythropoietin có thể làm tăng nguy cơ bị tăng kali huyết, đặc biệt ở người bệnh giảm chức năng thận.

Độ ổn định và bảo quản

Phải bảo quản các lọ thuốc *epoetin* ở nhiệt độ từ 2 đến 8 °C. Không được để đông lạnh hoặc lắc.

Lọ đơn liều 1 ml không có chất bảo quản: Dùng một liều mỗi lọ. Không lấy thuốc lần thứ hai; vứt bỏ thuốc còn lại không dùng.

Lọ đơn liều (loại trừ loại lọ chứa 40 000 đơn vị/ml) ổn định ở nhiệt độ phòng trong 2 tuần. Lọ đơn liều chứa 40 000 đơn vị/ml ổn định ở nhiệt độ phòng trong 1 tuần.

Lọ đa liều 1 ml hoặc 2 ml có chất bảo quản. Bảo quản lọ thuốc ở 2 - 8 °C sau khi lấy thuốc lần đầu và giữa các lần lấy thuốc. Vứt bỏ thuốc còn lại sau khi lấy lần đầu 21 ngày.

Lọ đa liều (có chất bảo quản) ổn định ở nhiệt độ phòng trong 1 tuần.

Bơm tiêm chứa sẵn thuốc chứa 20 000 đơn vị/ml có chất bảo quản ổn định ở nhiệt độ 2 - 8 °C trong 6 tuần.

Dung dịch thuốc pha loãng 1:10 và 1:20 (1 phần *epoetin* và 19 phần natri clorid) ổn định ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ.

Trước khi tiêm dưới da, có thể pha loãng các dung dịch thuốc không có chất bảo quản với nước muối kim khuân 0,9% (chứa rượu benzyl) với tỉ lệ 1:1. Các dung dịch pha loãng theo tỉ lệ 1:10 trong dung dịch dextrose (D_{10} W) có chứa 0,05% hoặc 0,1% albumin người ổn định trong 24 giờ.

Tương kỵ

Chế phẩm *epoetin* được đậm bằng dung dịch natri clorid/natri citrat đậm trung có pH là $6,9 \pm 0,3$.

Không trộn *epoetin* với các thuốc khác.

Không cho thêm *epoetin* vào các dung dịch truyền tĩnh mạch.

Quá liều và xử trí

Giới hạn điều trị của *epoetin* rất rộng. Quá liều *epoetin* có thể gây tăng tác dụng дược lý của hormon. Có thể trích máu tĩnh mạch nếu nồng độ hemoglobin quá cao. Nếu cần, điều trị hỗ trợ thêm.

Thông tin qui chế

Erythropoietin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Tên thương mại

Beta-poetin; Epokine Prefilled; Erihem; Erihos; Eripotin inj; Genoepo; Hemapo; Hemax; Mirafo prefilled; Pronivel; Tobaject; Wepox 4000.

ESCITALOPRAM

Tên chung quốc tế: Escitalopram

Mã ATC: N06AB10

Loại thuốc: Thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc, thuốc chống trầm cảm

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch uống: 5 mg/5 ml (chai 240 ml).

Viên nén bao phim: 5 mg, 10 mg, 20 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Escitalopram là một chất ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc, là một thuốc chống trầm cảm dẫn chất phthalan vòng đôi. Escitalopram là đồng phân đối hình trái (S-enantiomer) của citalopram, một chất ức chế hấp thu serotonin chọn lọc có tỷ lệ đồng phân trái: Đồng phân phải là 50 : 50. Escitalopram khác biệt về cấu trúc so với các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc khác (như fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin) và các thuốc chống trầm cảm khác (như thuốc ức chế monoamin oxidase, thuốc chống trầm cảm ba vòng và bốn vòng). Escitalopram có khả năng ức chế tái hấp thu serotonin màng trước khớp thần kinh (synap) gấp 100 lần cao hơn loại đồng phân đối hình phải (R-enantiomer) và gấp 2 lần loại hỗn hợp đồng phân.

Tương tự như các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc khác, tác dụng chống trầm cảm của escitalopram bao gồm làm tăng tác dụng của serotonin trong hệ thần kinh trung ương. Escitalopram có rất ít hoặc không tác dụng tái hấp thu các chất dẫn truyền thần kinh khác như norepinephrin và dopamin. Thuốc không có ái lực hoặc ái lực rất thấp với các thụ thể α -adrenergic, β -adrenergic, dopamin $D_{1,5}$, histamin $H_{1,3}$, GABA-benzodiazepin, muscarinic $M_{1,5}$, 5-HT $_{1,7}$ và các kênh ion (kênh calci, kali, clor, natri).

Escitalopram bắt đầu tác dụng trong vòng 1 tuần, nhưng thường thay đổi tùy theo từng người và đạt được đáp ứng lâm sàng đầy đủ vào khoảng 8 - 12 tuần điều trị.

Dược động học

Dược động học đơn liều hoặc đa liều của escitalopram là tuyến tính và tỷ lệ thuận với liều trong khoảng liều 10 - 30 mg/ngày. Sau khi uống liều đơn 20 mg escitalopram, nồng độ escitalopram cao nhất đạt được trong huyết tương ở thời điểm 5 giờ sau uống, nồng độ chất chuyển hóa chính S-DCT cao nhất ở 14 giờ sau khi uống. Sự hấp thu escitalopram không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Khi điều trị liều hàng ngày, nồng độ thuốc trong huyết tương ở trạng thái cân bằng đạt được sau một tuần. Sinh khả dụng tuyệt đối của citalopram khoảng 80%, thể tích phân bố là 12 lit/kg. Các dữ liệu đặc hiệu của escitalopram chưa có.

Escitalopram gắn với protein huyết tương khoảng 56%.

Thuốc được chuyển hóa qua gan nhờ CYP2C19 và CYP3A4 thành chất chuyển hóa có hoạt tính chủ yếu là S-demethylcitalopram (S-DCT) và S-didemethylcitalopram (S-DDCT). Các chất chuyển hóa có hoạt tính ức chế hấp thu serotonin kém hơn so với escitalopram. Thực nghiệm *in vivo* cho thấy escitalopram có tác dụng ức chế hấp thu serotonin cao gấp 7 lần so với chất chuyển hóa S-DCT và cao gấp 27 lần so với S-DDCT. Nồng độ chất chuyển hóa S-DCT trong huyết tương bằng khoảng 1/3 nồng độ escitalopram (chưa xác định được tỷ lệ nồng độ của S-DDCT).

Nửa đời thải trừ của escitalopram là 27 - 32 giờ, của chất chuyển hóa chính S-DCT là 59 giờ.

Thuốc được bài tiết chủ yếu vào nước tiểu (escitalopram 8%, SDCT 10%).

Những yếu tố ảnh hưởng đến dược động học

Không thấy sự khác biệt về dược động học của escitalopram giữa nam và nữ. Ở trẻ vị thành niên khỏe mạnh (12 - 17 tuổi) khi uống liều đơn 10 mg, AUC của escitalopram thấp hơn 19% và C_{max} cao hơn 26% so với người lớn uống cùng liều. Nhưng khi dùng đa liều điều trị trầm cảm thì không có sự khác biệt giữa người lớn trưởng thành và người bệnh 12 - 17 tuổi. Do đó không cần điều chỉnh liều đối với người bệnh tuổi thiếu niên.

Ở người trên 65 tuổi, khi dùng liều đơn hay đa liều, AUC và nửa đời thải trừ của escitalopram cao hơn người trẻ khoảng 50%, C_{max} không có sự khác biệt. Nguy cơ bị các ADR ở người già cao hơn so với người trẻ. Liều khuyến cáo dùng cho người cao tuổi là 10 mg. Ở bệnh nhân suy gan, nửa đời thải trừ escitalopram cao gấp đôi so với người bình thường. Liều khuyến cáo cho đa số bệnh nhân suy gan là 10 mg.

Bệnh nhân suy thận mức độ nhẹ và vừa, độ thanh thải escitalopram giảm đi khoảng 17% và chưa cần điều chỉnh liều. Chưa có thông tin về dược động học của escitalopram ở bệnh nhân suy thận nặng.

Chỉ định

Điều trị cấp và duy trì bệnh trầm cảm ở người lớn và trẻ em 12 - 17 tuổi.

Điều trị cấp chứng lo âu toàn thể ở người lớn.

Điều trị cơn hoảng sợ có hoặc không kèm theo ám ảnh sợ khoáng трόঁng.

Điều trị chứng lo âu “xã hội” (sợ tiếp xúc với xã hội).

Điều trị chứng ám ảnh cưỡng bức.

Chống chỉ định

Không sử dụng escitalopram phối hợp với thuốc ức chế monoamin oxidase (MAO) hoặc đã dùng MAO liều cuối cùng trong vòng 14 ngày.

Không sử dụng escitalopram phối hợp với pimozid.

Tránh phối hợp với các thuốc gây kéo dài QT.

Quá mẫn với escitalopram, citalopram hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Nguy cơ triệu chứng trầm cảm tăng lên và xu hướng có hành vi tự sát: Theo dõi tình trạng tâm trí và hành vi, đề phòng người bệnh tự sát nếu biểu hiện lâm sàng xấu đi, nhất là thời điểm bắt đầu điều trị và khi thay đổi liều.

Nguy cơ xuất hiện hội chứng serotonin hoặc phản ứng giống hội chứng an thần ác tính ở mức độ trầm trọng có thể xảy ra khi sử dụng phối hợp với các thuốc kích thích serotonin (bao gồm các triptan), các thuốc làm rối loạn chuyển hóa serotonin (như MAO) hoặc các thuốc chống loạn thần.

Tránh giảm liều hoặc ngừng thuốc đột ngột, cần giảm liều cẩn thận từng bước kéo dài trong vài tuần hay hàng tháng. Có thể xuất hiện các triệu chứng như chóng mặt, rối loạn giấc ngủ, nhức đầu, tiêu chảy. Các triệu chứng này thường giảm đi trong vòng 2 tuần.

Thận trọng khi sử dụng cho người bệnh có tiền sử co giật.

Cẩn thận trong khi sử dụng cho những bệnh nhân có tiền sử loạn thần vì nguy cơ có thể gây loạn thần, hưng cảm.

Thận trọng khi sử dụng thuốc phối hợp với các thuốc chống viêm giảm đau không steroid, aspirin, warfarin hoặc các thuốc có tác dụng lên quá trình đông máu vì nguy cơ gây chảy máu bất thường. Thận trọng khi sử dụng cho những người vận hành máy móc vì escitalopram có thể gây rối loạn nhận thức và vận động.

Thận trọng khi sử dụng cho những bệnh nhân có bệnh hoặc tình trạng bệnh lý liên quan tăng nguy cơ rối loạn chuyển hóa hoặc đáp ứng huyết động học.

Thời kỳ mang thai

Cho đến nay chưa có thông tin những nghiên cứu phù hợp về sử dụng escitalopram ở phụ nữ có thai. Tuy nhiên, kết quả thực nghiệm trên động vật cho thấy escitalopram ảnh hưởng đến thai nhi. Vì vậy, trong trường hợp cần thiết sử dụng escitalopram ở phụ nữ mang thai, cần cân nhắc cẩn thận lợi ích đối với người mẹ và nguy cơ đối với thai nhi.

Nếu điều trị escitalopram từ đầu thai kỳ, việc ngừng thuốc phải cân thận từng bước, nhất là ở thai kỳ thứ ba, tránh ngừng thuốc đột ngột khi mang thai vì giảm liều hoặc ngừng thuốc nhanh ở phụ nữ mang thai có nguy cơ cao tái phát các triệu chứng trầm cảm.

Các triệu chứng sau đây có thể gặp ở trẻ sơ sinh ở những bà mẹ dùng escitalopram cuối thai kỳ: Suy hô hấp, xanh tím, ngừng thở, co giật, thân nhiệt không ổn định, khó cho ăn, nôn, hạ glucose huyết, tăng hoặc giảm trương lực cơ, run... Các triệu chứng này có thể do tác dụng của serotonin hoặc do ngừng điều trị. Đa số triệu chứng xuất hiện trong vòng 24 giờ sau khi sinh.

Thời kỳ cho con bú

Giống như các citalopram, escitalopram được phân bố vào trong sữa mẹ. Nguy cơ gây ra các tác dụng không mong muốn ở trẻ bú mẹ có điều trị escitalopram là ngứa gàu quá mức, bú ít, giảm cân). Cần nhắc việc dừng thuốc hoặc ngừng cho bú dựa trên việc cân nhắc giữa nguy cơ đối với trẻ bú mẹ và tầm quan trọng của việc dùng escitalopram đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR do escitalopram gây ra những hậu quả trầm trọng như: Hội chứng serotonin hoặc phản ứng giống hội chứng an thần ác tính. Biểu hiện hội chứng serotonin bằng sự thay đổi về tâm trí (kích động, ảo giác, hôn mê), rối loạn thần kinh thực vật (nhịp nhanh xoang, huyết áp không ổn định, tăng thân nhiệt), rối loạn thần kinh - cơ (tăng phản xạ, khó phối hợp động tác), rối loạn tiêu hóa (nôn, buồn nôn, tiêu chảy). Hội chứng serotonin ở mức độ trầm trọng được gọi là phản ứng giống hội chứng an thần ác tính, biểu hiện lâm sàng gồm sốt, tăng trương lực cơ, rối loạn thần kinh thực vật ở mức trầm trọng có thể gây rối loạn các dấu hiệu sinh tồn và rối loạn tinh thần.

Ngoài ra, có thể gặp hội chứng ngừng thuốc xảy ra khi ngừng thuốc đột ngột hoặc giảm liều nhanh. Các biểu hiện bao gồm: Tâm trạng khó chịu, cáu gắt, kích động, choáng váng, rối loạn cảm giác, lo lắng, nhức đầu, mệt mỏi, thay đổi tính tình, dễ xúc động, mất ngủ, hưng cảm.

Tỷ lệ các ADR như sau:

Rất thường gặp, ADR > 10/100

Thần kinh trung ương: Nhức đầu (24%), buồn ngủ (6 - 13%), mất ngủ (9 - 12%).

Tiêu hóa: Buồn nôn (15 - 18%).

Sinh dục: Rối loạn cương (9 - 14%).

Thường gặp, 10/100 > ADR > 1/100

TKTW: Mệt mỏi (5 - 8%), chóng mặt (5%), mơ mộng bất thường (3%), ngủ lịm (3%), ngáp (2%).

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm ham muốn tình dục (3 - 7%), không đạt cực khoái (2 - 6%), rối loạn kinh nguyệt (2%).

Tiêu hóa: Khô miệng (6 - 9%), tiêu chảy (8%), táo bón (3 - 5%), giảm cảm giác ngon miệng (3%), khó tiêu (3%), nôn (3%), đau bụng (2%), đau răng (2%), đầy hơi (2%).

Sinh dục: Bất lực (2 - 3%).

Thần kinh cơ: Đau vai gáy (3%), dị cảm (2%).

Hô hấp: Viêm mũi (5%), viêm xoang (3%).

Khác: Hội chứng dạng cúm (5%), toát mồ hôi nhiều (4 - 5%).

Ít gặp ADR < 1/100

Suy thận cấp, mắt bạch cầu hạt, dị ứng, phản vệ, thiếu máu, phù mạch, tăng cảm giác ngon miệng, rung nhĩ, tăng bilirubin máu, nhìn mờ, viêm phế quản, đau ngực suy tim, tai biến mạch não, rối loạn tập trung, lú lẫn, viêm da, phù, hồng ban đa dạng, nóng bức, chảy máu tiêu hóa, thiếu máu tan máu, giảm bạch cầu, hoại tử gan, viêm gan, tăng cholesterol, tăng/giảm đường huyết, tăng/giảm huyết áp, giảm kali/natri máu, cứng hàm, đau lưng, tăng enzym gan, mệt mỏi, rong kinh, rối loạn kinh nguyệt, đau nửa đầu, chuột rút, cứng cơ, yếu cơ, đau cơ, nhồi máu cơ tim, tắc mũi, hội chứng serotonin, hội chứng an thần kinh ác tính, ác梦, hội chứng Parkinson, nhạy cảm ánh sáng, giảm prothrombin, tắc mạch phổi, QT kéo dài, chảy máu trực tràng, mất ngủ, tiêu cơ vận, co giật, hội chứng serotonin, hội chứng Stevens - Johnson, hoại tử da nhiễm độc, mày đay, có ý định tự sát, giảm tiêu cầu, ban xuất huyết giảm tiêu cầu, huyết khối, xoắn đỉnh, run tay, đái rắt, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, nhịp nhanh thất, chóng mặt, rối loạn thị giác, tăng/giảm cân, hội chứng ngừng thuốc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR thường thấy trong tuần điều trị thứ nhất hoặc thứ hai và thường giảm dần về cường độ và tần suất.

Không khuyến cáo dùng các thuốc ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin cho các trẻ em dưới 18 tuổi vì dễ có hành vi tự sát, hung hăng. Nếu dùng phải theo dõi chặt chẽ để phát hiện các triệu chứng tự sát.

Một số trường hợp bị chứng hoảng sợ khi dùng escitalopram có phản ứng lo âu nghịch thường lúc mới bắt đầu điều trị. Phản ứng nghịch thường này thường giảm sau 2 tuần đầu điều trị. Để giảm nguy cơ phản ứng này nên dùng liều thấp lúc điều trị ban đầu.

Nếu xuất hiện co giật, phải ngừng điều trị bằng escitalopram. Tránh dùng escitalopram cho người bệnh động kinh không ổn định.

Dùng escitalopram thận trọng cho người bệnh có tiền sử có các đợt hung cảm, ngừng thuốc khi xuất hiện cơn hung cảm.

Hội chứng serotonin và hội chứng an thần ác tính: Ngừng ngay escitalopram, các thuốc tăng serotonin, thuốc chống dopamin (bao gồm cả thuốc chống loạn thần) và điều trị triệu chứng, theo dõi các dấu hiệu tâm thần chặt chẽ. Điều trị đặc hiệu chưa có, dùng dantrolen hoặc bromocryptin là chất chủ vận dopamin có thể giúp ích. Hội chứng ngừng thuốc đột ngột: Tránh ngừng thuốc đột ngột, phải giảm liều dần trong 1 - 2 tuần. Nếu có triệu chứng của hội chứng ngừng thuốc đột ngột khi giảm liều hoặc ngừng điều trị, cần dừng lại liều điều trị trước đó cho đến khi hết triệu chứng và giảm liều thật cẩn trọng từng bước.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc được dùng dưới dạng escitalopram oxalat, liều lượng được tính theo dạng base: 12,8 mg escitalopram oxalat tương đương 10 mg escitalopram.

Uống thuốc 1 lần/ngày vào buổi sáng hoặc buổi tối, cùng với bữa ăn hoặc ngoài bữa ăn. Viên nén và dung dịch uống tương đương về sinh học.

Theo dõi các tình trạng sau trong quá trình điều trị: Tình trạng tâm trí, ý định tự sát (từ lúc bắt đầu điều trị hoặc khi tăng/giảm liều), cảm giác bồn chồn, hung phấn, mất kiểm soát tinh thần.

Liều lượng:

Trẻ em trên 12 tuổi: 10 mg uống 1 lần/ngày; có thể tăng liều lên đến 20 mg, uống 1 lần/ngày sau ít nhất 3 tuần.

Người lớn:

Liều thông thường 10 mg, uống 1 lần/ngày; có thể tăng liều lên đến 20 mg, uống 1 lần/ngày sau ít nhất 1 tuần.

Đợt trầm cảm nặng: 10 mg uống 1 lần/ngày; có thể tăng liều lên đến tối đa 20 mg, uống 1 lần/ngày. Thông thường tác dụng chống trầm cảm đạt được sau 2 - 4 tuần điều trị. Sau khi điều trị hết triệu chứng, tiếp tục điều trị cung cấp có ít nhất trong 6 tháng.

Điều trị chứng hoảng loạn có hoặc không kèm theo ám ảnh sợ khoảng trống: Liều ban đầu 5 mg/ngày trong tuần đầu, sau đó tăng lên 10 mg/ngày. Tùy theo đáp ứng có thể tăng liều lên đến tối đa 20 mg, uống 1 lần/ngày.

Điều trị chứng lo âu xã hội: Liều thông thường 10 mg, uống 1 lần/ngày, trong khoảng 2 - 4 tuần các triệu chứng mới giảm. Tùy theo đáp ứng của người bệnh có thể giảm liều đến 5 mg/ngày hoặc tăng đến liều tối đa 20 mg/ngày. Điều trị duy trì trong khoảng 12 tuần để duy trì đáp ứng điều trị.

Điều trị chứng lo âu toàn thể: Liều đầu tiên 10 mg/ngày, tùy theo đáp ứng của người bệnh, có thể tăng lên đến tối đa 20 mg/ngày. Điều trị lâu dài ở người đáp ứng với điều trị ở liều 20 mg/ngày đã được nghiên cứu ít nhất 6 tháng.

Điều trị chứng ám ảnh cưỡng bức: Liều đầu tiên 10 mg/ngày, tùy theo đáp ứng của người bệnh, có thể tăng lên đến tối đa 20 mg/ngày. Cần điều trị thời gian đủ để đảm bảo hết triệu chứng. Phải đánh giá thường xuyên lợi ích điều trị và liều lượng điều trị.

Liều dùng ở người trên 65 tuổi: Liều ban đầu bằng 1/2 liều thông thường khuyến cáo. Liều tối đa thấp hơn liều tối đa được khuyến cáo cho người lớn. Thông thường dùng 10 mg uống 1 lần/ngày.

Liều dùng ở bệnh nhân suy thận:

Suy thận mức độ nhẹ và vừa: Không cần hiệu chỉnh liều.

Suy thận nặng ($\text{Cl}_{\text{cr}} < 20 \text{ ml/phút}$): Thận trọng khi sử dụng.

Liều dùng ở bệnh nhân suy gan:

Suy gan nhẹ và vừa: Liều ban đầu 5 mg/ngày, trong 2 tuần đầu, tùy theo đáp ứng có thể tăng đến 10 mg, uống 1 lần/ngày.

Người chuyển hóa chậm CYP2C19: Liều ban đầu 5 mg/ngày, trong 2 tuần đầu, tùy theo đáp ứng có thể tăng đến 10 mg, uống 1 lần/ngày.

Tương tác thuốc

Tránh sử dụng escitalopram với bất kỳ thuốc nào sau đây: Conivaptan, lobenguan ^{123}I , IMAO, xanh methylen, pimozid, tryptophan, citalopram.

Tương tác được lực học:

Các thuốc chống viêm giảm đau không steroid và aspirin, thuốc tác động lên quá trình đông máu khi dùng chung với escitalopram làm tăng thời gian đông máu, tăng nguy cơ chảy máu.

Tương tác được động học:

Escitalopram làm tăng C_{max} và AUC của các thuốc bị chuyển hóa bởi CYP2D6 (desipramin, metoprolol). Thuốc chẹn β -adrenergic như metoprolol khi sử dụng cùng estacilopram bị tương tác được động học của metoprolol như tăng C_{max} lên 50%, AUC lên 82% và làm giảm tác dụng chọn lọc trên tim của metoprolol.

Các thuốc chống loạn thần và các thuốc đối kháng dopamin có tương tác được động học với escitalopram vì nguy cơ gây ra hội chứng serotonin trầm trọng, hội chứng phản ứng an thần kinh ác tính.

Các thuốc đối kháng thụ thể 5-HT₁ (almotriptan, elecrtiptan, frovatriptan, naratriptan, riratriptan, sumatriptan, zolmitriptan), thuốc ức chế MAO khi sử dụng cùng với escitalopram gây ra tương tác được động học, nguy cơ gây ra hội chứng serotonin trầm trọng hoặc hội chứng phản ứng an thần kinh ác tính.

Một số thuốc kháng sinh như linezolid, isoniazid gây tương tác được động học với escitalopram.

Cimetidin khi sử dụng cùng với estacilopram làm tăng AUC lên 39% và C_{max} lên 43%.

Tăng tác dụng/độc tính:

Escitalopram có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của thuốc chẹn alpha, thuốc chẹn beta, thuốc chống đông, thuốc chống trầm cảm (loại ức chế/dối kháng hấp thu serotonin chọn lọc), thuốc kháng tiêu cầu, aspirin, buspirone, carbamazepine, clozapine, collagenase (dường toàn thân), desmopressin, dextromethorphan, drotrecogin alfa, ibritumomab, lithi, methadon, xanh methylen, metoclopramide, mexiletine, thuốc chống viêm giảm đau không steroid, pimozide, risperidon, rivaroxaban, salicylat, các thuốc điều hòa serotonin, thuốc tiêu huyết khối, tositumomab, tramadol, thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc đối kháng vitamin K.

Nồng độ/tác dụng của escitalopram có thể bị tăng lên do các thuốc sau: Ethyl alcohol, thuốc giảm đau nhóm opioid, thuốc chống loạn thần, buspirone, cimetidine, thuốc ức chế thần kinh trung ương, conivaptan, thuốc ức chế CYP2C19, CYP3A4; dasatinib, glucosamin, các thảo dược có tính chống đông/tính kháng tiêu cầu, linezolid, kháng sinh nhóm macrolid, IMAO, metoclopramide, omega-3-acid ethyl ester, pentosan polysulfat natri, pentoxifylin, prostacyclin, tramadol, tryptophan, vitamin E.

Giảm tác dụng:

Escitalopram có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của các thuốc sau:

Lobenguan ¹²³I, loflupan ¹²³I

Nồng độ/tác dụng của escitalopram có thể bị giảm do các thuốc sau: Carbamazepine, các thuốc cảm ứng CYP2C19, CYP3A4; cyproheptadin, deferasirox, thuốc chống viêm giảm đau không steroid, telaprevir, tocilizumab.

Tương tác thức ăn/thảo dược: Nếu uống rượu trong quá trình điều trị escitalopram sẽ làm tăng ức chế thần kinh trung ương.

Các loại thảo dược nếu dùng phối hợp với escitalopram làm tăng ức chế thần kinh trung ương như cây nữ lang (valerian), cỏ St John's wort, cây cava.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong đồ đựng kín, nơi khô mát, nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Cho đến nay, đã có những báo cáo trường hợp quá liều escitalopram nhưng không gây tử vong. Triệu chứng quá liều escitalopram bao gồm co giật, hôn mê, chóng mặt, hạ huyết áp, mất ngủ, nhịp nhanh xoang, ngủ gà, thay đổi điện tâm đồ (khoảng QT kéo dài, hiếm trường hợp có xoắn đinh), có thể suy thận cấp.

Xử trí: Duy trì đường thở đảm bảo thông khí và cung cấp oxy. Rửa dạ dày và dùng than hoạt. Theo dõi chặt chẽ tình trạng tim mạch và các chức năng sống cùng với điều trị triệu chứng. Do escitalopram có thể tích phân bố lớn, vì vậy dùng lợi tiểu mạnh và lọc máu ngoài thận không hiệu quả. Hiện nay chưa có thuốc điều trị đặc hiệu.

Tên thương mại

Diouf; Intalopram 10.

ESMOLOL HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Esmolol hydrochloride.

Mã ATC: C07AB09.

Loại thuốc: Thuốc chẹn beta₁, chọn lọc, tác dụng ngắn.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ 5 ml, dung dịch tiêm tĩnh mạch 20 mg/ml.

Lọ 10 ml, dung dịch tiêm tĩnh mạch 10 mg/ml.

Túi 100 ml, dung dịch truyền tĩnh mạch 20 mg/ml.

Túi 250 ml, dung dịch truyền tĩnh mạch 10 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Esmolol hydroclorid là một thuốc chẹn beta, chọn lọc, tác dụng ngắn, có tác dụng dược lý tương tự các thuốc chẹn beta khác. Esmolol ức chế chọn lọc đáp ứng kích thích giao cảm bằng cách phong bế cạnh tranh các thụ thể beta₁ của tim và có tác dụng yếu trên các thụ thể beta₂ của cơ trơn phế quản và mạch máu.

Ở liều cao (trên 300 microgam/kg/phút), tính chọn lọc của esmolol trên thụ thể beta₁ giảm, thuốc ức chế cạnh tranh cả thụ thể beta₁ và beta₂.

Trong các nghiên cứu *in vitro*, tác dụng chẹn beta₁ của esmolol tính theo phân tử lượng chỉ bằng khoảng 1,5 - 2,5% propranolol, 7% labetalol hay 10 - 20% metoprolol. Trong các nghiên cứu *in vitro* ở động vật và người, tác dụng phong bế beta₁ của esmolol tính theo khối lượng, xấp xỉ 3 - 10% propranolol trong thử nghiệm ức chế nhịp tim nhanh do gắng sức hoặc do isoproterenol ở bệnh nhân đau thắt ngực đã ổn định hoặc người khỏe mạnh.

Ở liều thường dùng trên lâm sàng, esmolol không có tác dụng kích thích giao cảm nội tại hay tác dụng ổn định màng, cũng không có tác dụng ức chế alpha. Tuy nhiên thuốc có biểu hiện tác dụng kích thích giao cảm và tác dụng ổn định màng ở liều lớn hơn liều thường dùng trên lâm sàng.

Dược động học

Khi truyền tĩnh mạch với tốc độ 50 - 400 microgam/kg/phút, nồng độ thuốc trong máu ở trạng thái cân bằng đạt được trong vòng 10 - 30 phút. Nếu tiêm tĩnh mạch liều nạp 500 microgam/kg, rồi truyền với liều duy trì 50 - 300 microgam/kg/phút thì nồng độ thuốc ở trạng thái cân bằng đạt được sau 5 phút.

Có mối tương quan giữa nồng độ esmolol trong máu và tác dụng dược lý (ví dụ như giảm tần số tim). Tác dụng dược lý cũng cho thấy có liên quan với liều dùng ở các mức liều tới 200 microgam/kg/phút. Khi tiêm vượt quá liều 200 microgam/kg/phút cũng không làm giảm thêm được tần số tim. Ở liều cao thực sự (500 - 750 microgam/kg/phút), thuốc không ngăn chặn được tim đập nhanh do gắng sức, có thể do kích thích tim thứ phát do hạ huyết áp gây bởi esmolol. Sau khi ngừng truyền esmolol, mất chẹn beta rõ trong khoảng 1 - 2 phút, phục hồi rõ sau khoảng 10 - 20 phút và hết hoàn toàn sau khoảng 20 - 30 phút. Suy tim hoặc bị bệnh tim không làm kéo dài thời gian tác dụng của thuốc.

Thể tích phân bố của esmolol ở người lớn khỏe mạnh khoảng 3,4 lit/kg sau khi tiêm tĩnh mạch. Thuốc liên kết với protein huyết tương khoảng 55%, chủ yếu với albumin và α₁-acid glycoprotein (α₁-AGP). Không rõ thuốc có qua được nhau thai hay không.

Nồng độ thuốc trong máu giảm theo hai pha, nửa đời của esmolol ở pha phân bố ban đầu ($t_{1/2}\alpha$) khoảng 2 phút và ở pha thải trừ cuối cùng ($t_{1/2}\beta$) khoảng 9 phút (dao động từ 5 đến 23 phút). Esmolol thải phân nhanh và nhiều tại hồng cầu nhờ esterase, tạo thành acid tự do (ASL 8123) và methanol. ASL 8123 không có tác dụng ức chế thụ thể β-adrenergic đáng kể ở người.

Thuốc thải trừ chủ yếu qua thận, phân lỏng dưới dạng ASL 8123 (khoảng 73 - 88%) và ít hơn 2% ở dạng thuốc nguyên vẹn ban đầu. Có chưa đến 5% liều dùng thải trừ qua phân.

Do được chuyển hóa nhanh chóng tại máu, thuốc dạng nguyên vẹn không xuất hiện trong dịch thẩm phân.

Chỉ định

Loạn nhịp nhanh trên thất (bao gồm rung nhĩ, cuồng nhĩ, nhịp tim nhanh xoang).

Tăng huyết áp và/hoặc nhịp tim nhanh trong và sau phẫu thuật.

Ngoài ra thuốc còn được dùng cho trẻ bị tim bẩm sinh từ chứng Fallot.

Chống chỉ định

Blöc nhĩ thất độ 2 và 3.

Nhịp tim chậm xoang.

Sốc nguồn gốc do tim.

Suy tim rõ.

Thận trọng

Ở người có bệnh co thắt phế quản, cảm chính liều thận trọng, ngừng truyền thuốc ngay nếu xuất hiện co thắt phế quản.

Ở bệnh nhân suy tim sung huyết, có nguy cơ làm suy giảm thêm khả năng co bóp cơ tim và làm suy tim trầm trọng thêm. Ngừng thuốc ngay khi xuất hiện dấu hiệu suy tim và có thể dùng thuốc điều trị đặc hiệu nếu cần (glycosid trợ tim và/hoặc thuốc lợi tiểu).

Nếu nhất thiết phải tiếp tục điều trị bằng esmolol, khi những biểu hiện của suy tim giảm bớt, có thể truyền lại với tốc độ chậm hơn.

Thuốc có thể che lấp dấu hiệu nhịp tim nhanh do giảm glucose huyết ở bệnh nhân đái tháo đường.

Cần thận trọng khi dùng esmolol cho bệnh nhân suy giảm huyết động hoặc người bệnh đang sử dụng các thuốc làm giảm sức cản ngoại vi, giảm máu đến cơ tim, giảm co bóp cơ tim và/hoặc giảm lan truyền xung động điện tại cơ tim. Đã ghi nhận tử vong ở người bệnh có tình trạng bệnh phức hợp sử dụng esmolol để kiểm soát nhịp thất.

Các thuốc ức chế thụ thể β -adrenergic tiêm tĩnh mạch, bao gồm cả esmolol, cần được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân rung nhĩ cấp tính kèm suy chức năng thất trái nặng, giảm huyết áp hoặc có đường dẫn truyền phụ.

Không nên sử dụng esmolol ở người bệnh tăng huyết áp chủ yếu do co mạch đi kèm với giảm thân nhiệt.

Vì esmolol có thể gây hạ huyết áp nên cần kiểm tra huyết áp trước khi dùng esmolol, đặc biệt đối với người bệnh trước khi điều trị có huyết áp thấp (huyết áp tâm thu dưới 105 mmHg và/hoặc huyết áp tâm trương dưới 50 mmHg). Hạ huyết áp do thuốc có thể gây vã mồ hôi hoặc buồn ngủ nhưng thường là không có triệu chứng. Tác dụng này tăng tí lệ với liều dùng. Nhà sản xuất khuyến cáo không nên dùng liều vượt quá 200 microgam/kg/phút để điều trị nhịp tim nhanh trên thất.

Dùng thuốc cho bệnh nhân suy thận có nguy cơ gây ngộ độc thuốc.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu có kiểm soát về sử dụng esmolol ở phụ nữ mang thai. Sử dụng thuốc trong thai kỳ cuối hoặc trong lúc chuyển dạ có thể gây chậm nhịp tim thai nhi, tiếp tục kéo dài sau khi đã ngừng truyền thuốc. Chỉ sử dụng esmolol cho phụ nữ mang thai khi lợi ích cho mẹ vượt trội nguy cơ đối với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Không rõ esmolol có bài tiết qua sữa mẹ hay không, vì vậy, cần thận trọng khi sử dụng thuốc cho phụ nữ nuôi con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tim mạch: Hạ huyết áp.

Thần kinh: Chóng mặt, ngủ gà, lẩn lộn, đau đầu, kích thích, suy nhược.

Da: Đau tại chỗ tiêm.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1 000

Tim mạch: Thiếu máu ngoại vi, xanh xao, đỏ bừng, chậm nhịp tim, đau ngực, phù phổi, блок tim, ngất.

Thần kinh: Mệt mỏi, suy nhược, trầm cảm, rối loạn ngôn ngữ, động kinh co cứng - giật rung, suy nghĩ bất thường.

Tiêu hóa: Táo bón, khó tiêu, chán ăn, đau bụng,

Hô hấp: Co thắt phế quản, khò khè, khó thở, nghẹt mũi, ran, ran ngáy.

Da: Phù, ban đỏ, đổi màu da tại vị trí tiêm, huyết khối tắc mạch và

hoại tử da tại chỗ do thoát mạch.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tim mạch: Sung huyết phổi, tăng áp lực động mạch phổi.

Thần kinh: Kích thích.

Tiêu hóa: Loạn vị giác.

Da: Thâm nhiễm tại chỗ tiêm và kích ứng tĩnh mạch, ban, ban đỏ, ban sần.

Khác: Bí tiểu, rối loạn thị giác, đau giữa vai, ớn lạnh, sốt, tăng LDH huyết thanh, giảm hemoglobin.

ADR nghiêm trọng

Tim mạch: Blöc tim

Miễn dịch: Phản vệ

Thần kinh: Động kinh

Hô hấp: Co thắt phế quản, phì phổi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi xảy ra các ADR, cần giảm tốc độ truyền thuốc ngay lập tức hoặc ngừng truyền thuốc nếu cần.

Khi bị co thắt phế quản, cần ngừng truyền esmolol ngay, có thể sử dụng thuốc giãn phế quản (kích thích thụ thể β_2 -adrenergic) nếu cần nhưng phải hết sức thận trọng, đặc biệt là khi bệnh nhân có thể đã có nhịp nhanh thất từ trước.

Nếu xảy ra phản ứng phản vệ ở bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế thụ thể β -adrenergic như esmolol, bệnh nhân thường đáp ứng kém hơn với liều epinephrin thông thường hoặc có thể có những đáp ứng nghịch lý với epinephrin được dùng để xử lý phản ứng phản vệ. Cần nhắc sử dụng glucagon hoặc ipratropium cho các bệnh nhân này. Ipratropium cũng có tác dụng điều trị co thắt phế quản đi kèm với phản ứng phản vệ ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế β -adrenergic.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc được đưa theo đường tĩnh mạch, nồng độ dung dịch không được vượt quá 10 mg/ml. Không được đưa thuốc vào các tĩnh mạch nhỏ hoặc qua kim bơm. Ở trẻ em, phải đưa thuốc thông qua cathete tĩnh mạch trung tâm.

Người lớn:

Loạn nhịp nhanh trên thất: Khởi đầu tiêm tĩnh mạch 500 microgam/kg trong khoảng 1 phút, sau đó truyền tĩnh mạch duy trì với tốc độ 50 microgam/kg/phút trong 4 phút. Nếu bệnh nhân đáp ứng tốt, duy trì tốc độ truyền này. Nếu chưa đạt được đáp ứng tốt trong vòng 5 phút đầu tiên, tiêm tĩnh mạch thêm 1 liều 500 microgam/kg trong khoảng 1 phút và tăng tốc độ truyền duy trì lên thành 100 microgam/kg/phút trong 4 phút. Nếu cần thiết, tiếp tục lặp lại chu trình điều trị như vậy cho tới khi đạt được đáp ứng đầy đủ của bệnh nhân, mỗi lần tốc độ truyền duy trì tăng thêm 50 microgam/kg/phút cho tới liều tối đa là 200 microgam/kg/phút. Mỗi lần điều chỉnh liều đều gồm có một liều nạp (tấn công) và một liều duy trì. Khi đã đạt được đáp ứng như mong muốn, tiếp tục duy trì truyền tĩnh mạch nếu cần, cho tới tối đa 48 giờ.

Khi chuyển sang dùng một thuốc điều trị loạn nhịp khác, 30 phút sau khi dùng thuốc thay thế, cần giảm liều esmolol đi 50% và 1 giờ sau khi dùng liều thứ 2 của thuốc thay thế, ngừng dùng esmolol.

Tăng huyết áp và nhịp tim nhanh trong quá trình phẫu thuật:

Trong lúc đang gây mê: Để kiểm soát ngay lập tức, tiêm tĩnh mạch 80 mg thuốc trong vòng 15 - 30 giây, sau đó truyền tĩnh mạch với tốc độ 150 microgam/kg/phút, tăng liều nếu cần tới tối đa 300 microgam/kg/phút.

Trong lúc hồi tỉnh sau gây mê: Truyền 500 microgam/kg/phút trong 4 phút, sau đó nếu cần thiết truyền duy trì với liều 300 microgam/kg/phút.

Sau cuộc phẫu thuật: Áp dụng chế độ liều và cách dùng giống như

xử trí loạn nhịp nhanh trên thất nêu ở trên.

Trẻ em:

Cấp cứu loạn nhịp tim và tăng huyết áp: Trẻ từ 1 tháng - 18 tuổi: Khởi đầu tiêm tĩnh mạch 500 microgam/kg trong khoảng 1 phút, sau đó truyền tĩnh mạch duy trì với tốc độ 50 microgam/kg/phút trong 4 phút (giảm tốc độ truyền nếu tần số tim thấp và huyết áp quá thấp). Nếu chưa đạt được đáp ứng tốt, tiêm tĩnh mạch thêm 1 liều 500 microgam/kg trong khoảng 1 phút và tăng tốc độ truyền duy trì lên thành 100 microgam/kg/phút trong 4 phút. Nếu cần thiết, tiếp tục lặp lại chu trình điều trị như vậy cho tới khi đạt được đáp ứng đầy đủ của người bệnh, mỗi lần tốc độ truyền duy trì tăng thêm 50 microgam/kg/phút cho tới khi đạt liều 200 microgam/kg/phút. Không khuyến cáo sử dụng liều trên 300 microgam/kg/phút.

Tử chứng Fallot bẩm sinh: Trẻ sơ sinh: Khởi đầu tiêm tĩnh mạch 600 microgam/kg trong vòng 1 - 2 phút, nếu cần thiết, duy trì truyền tĩnh mạch 300 - 900 microgam/kg/phút.

Tương tác thuốc

Các thuốc tim mạch:

Sử dụng đồng thời esmolol và digoxin làm tăng nồng độ digoxin trong huyết thanh 10 - 20%, digoxin không làm ảnh hưởng được động học của esmolol. Phối hợp 2 thuốc trong điều trị loạn nhịp nhanh trên thất trong quá trình mổ tim có khả năng làm giảm nhịp tim tốt hơn dùng esmolol đơn độc.

Sử dụng đồng thời thuốc chẹn β -adrenergic tiêm tĩnh mạch và verapamil tiêm tĩnh mạch đã gây ra những phản ứng bất lợi nghiêm trọng như ngừng tim dẫn tới tử vong.

Không sử dụng esmolol ở bệnh nhân đang dùng các thuốc co mạch hoặc co cơ (inotropic) như dopamin, epinephrin, norepinephrin vì có nguy cơ úc chế co bóp cơ tim khi sức cản mạch toàn thân lớn. Tần suất và mức độ phản ứng phản vệ tăng lên khi sử dụng thuốc úc chế thụ thể β -adrenergic; có thể có đáp ứng nghịch thường nếu xử lý bằng epinephrin. Trong trường hợp này, có thể dùng glucagon hoặc ipratropium.

Thuốc hủy catecholamin: Có thể cộng tác dụng khi sử dụng esmolol cùng với thuốc hủy catecholamin như reserpine. Cần thận trọng theo dõi tác dụng chậm nhịp tim hoặc giảm huyết áp quá mức.

Morphin: Dùng đồng thời, nồng độ esmolol trong máu ở trạng thái cân bằng tăng 50%. Do vậy cần thận trọng điều chỉnh liều esmolol.

Thuốc chẹn thần kinh co: Esmolol có thể kéo dài tới 60% tác dụng úc chế thần kinh co của succinylcholin ở một số bệnh nhân, nhưng không ảnh hưởng đến thời gian khởi đầu tác dụng.

Nồng độ esmolol có thể tăng nhẹ khi dùng cùng warfarin, nên cần thận trọng điều chỉnh lại liều.

Độ ổn định và bảo quản

Esmolol hydrochlorid dạng tiêm, truyền trong bao bì kín, chưa mở được bảo quản ở nhiệt độ phòng (20 - 25 °C), tránh nơi quá nóng hoặc đóng băng.

Dung dịch esmolol hydrochlorid pha ché ở nồng độ 10 mg/ml, ổn định ít nhất trong 24 giờ nếu để ở nhiệt độ 15 - 30 °C hoặc trong tủ lạnh trong các dung dịch sau: dextrose 5%; dextrose 5% và Ringer hoặc Ringer lactat; dextrose 5% và natri clorid 0,45 hoặc 0,9%; Ringer lactat; natri clorid 0,45 hoặc 0,9%; dextrose 5% and kali clorid 40 mEq/lít.

Esmolol hydrochlorid tương hợp về vật lý và hóa học với digoxin, dopamin hydrochlorid, fentanyl citrat, lidocain hydrochlorid, morphin sulfat, nitroglycerin, natri nitroprussiat, tuy nhiên tính tương hợp còn phụ thuộc vào một số yếu tố (nồng độ của thuốc, dung môi pha thuốc, pH của dung dịch, nhiệt độ). Chỉ được trộn lẫn esmolol hydrochlorid với các thuốc tương hợp này sau khi đã pha loãng dung

dịch tiêm tới nồng độ 10 mg/ml bằng một dung dịch truyền tĩnh mạch thích hợp.

Esmolol hydrochlorid tương kỵ vật lý và/hoặc hóa học với diazepam, furosemid, natri bicarbonat, natri thiopental, warfarin. Không được trộn lẫn với các thuốc này.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Ngừng tim, hạ huyết áp, chậm nhịp có triệu chứng, блöc nhĩ thất nghiêm trọng, khiếm khuyết trong dẫn truyền tại tâm thất, giảm dẫn truyền, giảm co bóp cơ tim, suy tim cấp, sốc, co giật. Ở bệnh nhân nhạy cảm có thể xảy ra co thắt phế quản, hạ glucose huyết, phân ly điện cơ học, mất ý thức. Có thể dẫn tới tử vong hoặc tàn phế vĩnh viễn. Liều đã gây tử vong dao động rộng, từ 0,625 - 2,5 g (12,5 - 50 mg/kg). Thông thường, những người thoát chết là người có tuần hoàn chịu đựng được cho tới khi hết tác dụng của thuốc.

Xử trí: Điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Ngừng thuốc ngay lập tức. Có thể dùng thuốc kháng cholinergic tiêm tĩnh mạch (ví dụ atropin sulfat) nếu bị chậm nhịp tim kèm triệu chứng. Glycosid trợ tim và/hoặc thuốc lợi tiểu có thể giải quyết tình trạng suy tim, truyền dịch hoặc thuốc tăng huyết áp được chỉ định trong trường hợp hạ huyết áp có triệu chứng. Glucagon tiêm tĩnh mạch được khuyến cáo cho úc chế cơ tim và hạ huyết áp gây ra do quá liều thuốc chẹn beta. Dùng thuốc tăng huyết áp hoặc thuốc hướng co cơ (dobutamin, dopamin, isoproterenol) để điều trị sốc do co bóp cơ tim không đủ. Sử dụng thuốc chủ vận β_2 -adrenergic và/hoặc dẫn chất theophyllin, hay ipratropium khi bệnh nhân bị co thắt phế quản. Một số trường hợp quá liều thuốc chẹn β -adrenergic cũng đã được xử trí bằng truyền calci và/hoặc truyền insulin cùng với glucose. Nếu dùng isoproterenol để điều trị sốc hoặc hạ huyết áp, cần hết sức thận trọng và tốt nhất là không dùng.

Thông tin qui chế

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

ESOMEPRAZOL

Tên chung quốc tế: Esomeprazole.

Mã ATC: A02BC05.

Loại thuốc: Thuốc úc chế bài tiết acid dạ dày thuộc nhóm úc chế bom proton.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao tan trong ruột (dạng muối magnesi) 20 mg; 40 mg. Nang (dạng muối magnesi) 20 mg; 40 mg chứa các hạt bao tan trong ruột.

Côm pha hỗn dịch uống (dạng muối magnesi) gói 10 mg.

Bột đóng khố (dạng muối natri), lọ 40 mg, kèm ống dung môi 5 ml hoặc 10 ml để pha tiêm.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Esomeprazol là dạng đồng phân S của omeprazol, được dùng tương tự như omeprazol trong điều trị loét dạ dày - tá tràng, bệnh trào ngược dạ dày - thực quản và hội chứng Zollinger - Ellison.

Esomeprazol gắn với H⁺/K⁺-ATPase (còn gọi là bom proton) ở tế bào thành của dạ dày, làm bất hoạt hệ thống enzym này, ngăn cản bước cuối cùng của sự bài tiết acid hydrochloric vào lồng dạ dày. Vì vậy esomeprazol có tác dụng úc chế dạ dày bài tiết lượng acid cơ bản và cả khi bị kích thích do bất kỳ tác nhân nào. Thuốc tác dụng mạnh, kéo dài.

Các thuốc úc chế bom proton có tác dụng úc chế nhưng không tiệt

trừ được *Helicobacter pylori*, nên phải phối hợp với các kháng sinh (như amoxicilin, tetracyclin và clarithromycin) mới có thể tiêu trừ hiệu quả vi khuẩn này.

Dược động học:

Esomeprazol hấp thu nhanh sau khi uống, đạt nồng độ cao nhất trong huyết tương sau 1 - 2 giờ. Sinh khả dụng của esomeprazol tăng lên theo liều dùng và khi dùng nhắc lại, đạt khoảng 68% khi dùng liều 20 mg và 89% khi dùng liều 40 mg. Thức ăn làm chậm và giảm hấp thu esomeprazol, nhưng không làm thay đổi có ý nghĩa tác dụng của thuốc đến độ acid trong dạ dày. Diện tích dưới đường cong (AUC) sau khi uống 1 liều duy nhất esomeprazol 40 mg vào bữa ăn so với lúc đói giảm từ 43% đến 53%. Do đó esomeprazol nên uống ít nhất 1 giờ trước bữa ăn. Khoảng 97% esomeprazol gắn vào protein huyết tương. Thuốc bị chuyển hóa chủ yếu ở gan nhờ hệ enzym cytochrom P₄₅₀, isoenzym CYP2C19 thành các chất chuyển hóa hydroxy và desmethyl không còn hoạt tính, phần còn lại được chuyển hóa qua isoenzym CYP3A4 thành esomeprazol sulfon. Khi dùng nhắc lại, chuyển hóa bước đầu qua gan và độ thanh thải của thuốc giảm, có thể do isoenzym CYP2C19 bị ức chế. Tuy nhiên, không có hiện tượng tích lũy thuốc khi dùng mỗi ngày 1 lần. Ở một số người vì thiếu CYP2C19 do di truyền (15 - 20% người châu Á) nên làm chuyển hóa esomeprazol bị chậm lại. Ở trạng thái ổn định, giá trị AUC ở người thiếu enzym CYP2C19 tăng khoảng 2 lần so với người có đủ enzym. Nửa đời trong huyết tương khoảng 1,3 giờ. Khoảng 80% liều uống được thải trừ dưới dạng các chất chuyển hóa không có hoạt tính trong nước tiểu, phần còn lại được thải trừ trong phân. Dưới 1% thuốc được thải trừ trong nước tiểu. Ở người suy gan nặng, giá trị AUC ở tình trạng ổn định cao hơn 2 - 3 lần so với người có chức năng gan bình thường, vì vậy có thể phải xem xét giảm liều esomeprazol ở những người bệnh này.

Chỉ định

Loét dạ dày - tá tràng.

Phòng và điều trị loét dạ dày - tá tràng do dùng thuốc chống viêm không steroid.

Phòng và điều trị loét do stress.

Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản.

Hội chứng Zollinger - Ellison.

Xuất huyết do loét dạ dày - tá tràng nặng, sau khi điều trị bằng nội soi (để phòng xuất huyết tái phát).

Chống chỉ định

Quá mẫn với esomeprazol hoặc các thuốc ức chế bom proton khác, hoặc quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Trước khi dùng thuốc ức chế bom proton, phải loại trừ khả năng ung thư dạ dày vì thuốc có thể che lấp triệu chứng, làm chậm chẩn đoán ung thư.

Thận trọng khi dùng ở người bị bệnh gan, người mang thai hoặc con bú.

Dùng esomeprazol kéo dài có thể gây viêm teo dạ dày hoặc tăng nguy cơ nhiễm khuẩn (như viêm phổi mắc phải tại cộng đồng).

Có thể tăng nguy cơ tiêu chảy do *Clostridium difficile* khi dùng các thuốc ức chế bom proton.

Khi dùng các thuốc ức chế bom proton, đặc biệt khi dùng liều cao và kéo dài (≥ 1 năm), có thể làm tăng nguy cơ gãy xương chậu, xương cổ tay hoặc cột sống do loãng xương. Cơ chế của hiện tượng này chưa được giải thích, nhưng có thể do giảm hấp thu calci không hòa tan do tăng pH dạ dày. Khuyến cáo dùng liều thấp nhất có tác dụng trong thời gian ngắn nhất có thể, phù hợp với tình trạng lâm sàng. Những bệnh nhân có nguy cơ gãy xương do loãng xương nên dùng đủ calci và vitamin D, đánh giá tình trạng xương và quản

lý theo hướng dẫn.

Hạ magnesi huyết (có hoặc không có triệu chứng) hiếm khi gặp ở người bệnh dùng thuốc ức chế bom proton kéo dài (ít nhất 3 tháng hoặc trong hầu hết các trường hợp dùng kéo dài trên 1 năm).

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu đầy đủ khi dùng esomeprazol ở người mang thai. Trên động vật, chuột cổng trắng uống esomeprazol liều 280 mg/kg/ngày (gấp 57 lần liều dùng trên người tính theo diện tích bề mặt cơ thể) và thỏ uống liều 86 mg/kg/ngày (gấp 35 lần liều dùng trên người tính theo diện tích bề mặt cơ thể) đã không thấy bằng chứng về suy giảm khả năng sinh sản hoặc độc đối với thai do esomeprazol. Tuy nhiên, chỉ sử dụng esomeprazol trong thời kỳ mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết esomeprazol có bài tiết vào sữa hay không. Tuy nhiên, omeprazol được phân phối vào trong sữa của người.

Esomeprazol có khả năng gây ra các ADR ở trẻ bú mẹ, vì vậy phải quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc, tùy theo tầm quan trọng của việc dùng thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Đau đầu, chóng mặt, ban ngoài da.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy, táo bón, đầy hơi, khô miệng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100.

Toàn thân: Mệt mỏi, mất ngủ, buồn ngủ, phát ban, ngứa, dị cảm.

Rối loạn thị giác.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Sốt, toát mồ hôi, phù ngoại biên, mẫn cảm với ánh sáng, rung tóc, phản ứng quá mẫn (bao gồm mày đay, phù mạch, co thắt phế quản, sốc phản vệ).

TKTW: Kích động, trầm cảm, lú lẫn, ảo giác.

Hô hấp: Nhiễm khuẩn hô hấp.

Huyết học: Giảm toàn thể huyết cầu, tăng bạch cầu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Gan: Tăng enzym gan, viêm gan, vàng da, suy chức năng gan.

Tiêu hóa: Rối loạn vị giác, viêm miệng.

Chuyển hóa: Hạ magnesi huyết, hạ natri huyết, rối loạn chuyển hóa porphyrin

Cơ xương: Đau khớp, đau cơ, loãng xương, gãy xương.

Tiết niệu: Viêm thận kẽ.

Nội tiết: Chứng vú to ở nam.

Da: Ban bóng nước, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc, viêm da.

Do làm giảm độ acid của dạ dày, các thuốc ức chế bom proton có thể làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn ở đường tiêu hóa.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phai ngừng thuốc khi có biểu hiện ADR nặng.

Liều lượng và cách dùng

Esomeprazol được dùng dưới dạng muối magnesi hoặc natri, nhưng liều được tính theo esomeprazol: 22,2 mg esomeprazol magnesi hoặc 21,3 mg esomeprazol natri tương đương với 20 mg esomeprazol.

Esomeprazol không ổn định trong môi trường acid, nên phải uống thuốc dưới dạng viên nén, nang hoặc cốm pha hỗn dịch uống chứa các hạt bao tan trong ruột để không bị phá hủy ở dạ dày và tăng sinh khả dụng.

Phai nuốt cả viên thuốc hoặc các hạt, không được nghiền nhỏ hoặc nhai. Tuy nhiên, nếu người bệnh khó nuốt, có thể mở viên nang, đổ từ từ các hạt thuốc bên trong nang vào một thìa canh nước đun sôi

để nguội hoặc nước táo, nước cam và nuốt ngay lập tức. Uống thuốc ít nhất một giờ trước bữa ăn. Có thể dùng cùng thuốc kháng acid khi cần thiết để giảm đau.

Liệu dùng cho người lớn:

Dường uống:

Điều trị loét dạ dày - tá tràng do nhiễm Helicobacter pylori: Esomeprazol là một thành phần trong phác đồ điều trị cùng với kháng sinh, ví dụ phác đồ 3 hoặc 4 thuốc (cùng với amoxicilin và clarithromycin hoặc clarithromycin, metronidazole và bismuth). Uống esomeprazol mỗi lần 20 mg, ngày 2 lần trong 7 ngày, hoặc mỗi ngày một lần 40 mg trong 10 ngày. Tùy tỷ lệ kháng thuốc ở từng địa phương để lựa chọn phác đồ phù hợp là 3 hoặc 4 thuốc phối hợp với nhau (amoxicilin, clarithromycin, metronidazole, tinidazole, tetracycline, bismuth).

Điều trị loét dạ dày do dùng thuốc chống viêm không steroid hoặc dự phòng loét do stress: Uống mỗi ngày 20 mg trong 4 - 8 tuần. Dự phòng loét dạ dày ở những người có nguy cơ cao về biến chứng ở dạ dày - tá tràng, nhưng có yêu cầu phải tiếp tục điều trị bằng thuốc chống viêm không steroid: Uống mỗi ngày 20 mg hoặc 40 mg.

Điều trị bệnh trào ngược dạ dày - thực quản nặng có viêm trót thực quản: Uống mỗi ngày một lần 40 mg trong 4 tuần, có thể uống thêm 4 tuần nữa nếu cần. Hoặc cách khác, bắt đầu uống mỗi ngày 20 hoặc 40 mg trong 4 - 8 tuần, có thể uống thêm 4 - 8 tuần nữa nếu tổn thương chưa liền. Trường hợp nặng có thể tăng liều lên 80 mg/ngày chia 2 lần.

Điều trị duy trì sau khi đã khỏi viêm trót thực quản hoặc để điều trị triệu chứng trong trường hợp không có viêm trót thực quản: Uống mỗi ngày một lần 20 mg.

Điều trị hội chứng Zollinger - Ellison: Tùy theo từng cá thể và mức độ tăng tiết acid của dịch dạ dày, liều dùng mỗi ngày có thể cao hơn trong một số trường hợp, dùng một lần hoặc chia làm 2 lần trong ngày. Liều khởi đầu uống 40 mg, ngày 2 lần, sau đó điều chỉnh liều khi cần thiết. Đa số người bệnh có thể kiểm soát được bệnh ở liều 80 - 160 mg mỗi ngày, mặc dù có trường hợp đã phải dùng đến 240 mg mỗi ngày. Các liều lớn hơn 80 mg/ngày phải chia làm 2 lần.

Dường tiêm:

Esomeprazol tiêm (dạng muối natri): Liều tiêm tương tự liều uống, dùng đường tĩnh mạch trong bệnh trào ngược dạ dày - thực quản và loét do dùng thuốc chống viêm không steroid. Tiêm tĩnh mạch chậm ít nhất trong 3 phút hoặc truyền tĩnh mạch trong 10 - 30 phút. Phòng ngừa xuất huyết tái phát trong loét dạ dày - tá tràng sau khi được điều trị bằng nội soi: Truyền tĩnh mạch 80 mg esomeprazol trong 30 phút, sau đó truyền tĩnh mạch liên tục 8 mg/giờ trong 72 giờ. Sau đó dùng đường uống, mỗi ngày một lần 40 mg trong 4 tuần.

Liệu dùng cho trẻ em:

Esomeprazol dùng đường uống cho trẻ em để điều trị bệnh trào ngược dạ dày - thực quản và viêm thực quản trót xước.

Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản: Trẻ em 1 - 11 tuổi và trọng lượng ≥ 10 kg: Uống mỗi ngày một lần 10 mg, trong 8 tuần.

Viêm thực quản trót xước, liều dùng dựa theo trọng lượng cơ thể và dùng mỗi ngày một lần trong 8 tuần:

Từ 10 tới 20 kg: 10 mg

≥ 20 kg: 10 hoặc 20 mg

Trẻ em ≥ 12 tuổi có thể dùng liều như người lớn.

Độ an toàn và hiệu quả của esomeprazol dùng đường uống để điều trị ngăn chặn bệnh trào ngược dạ dày - thực quản ở trẻ dưới 1 tuổi hoặc dùng trong các trường hợp khác chưa được xác lập.

Độ an toàn và hiệu quả của esomeprazol dùng đường tĩnh mạch ở trẻ em chưa được xác lập.

Người suy gan: Không cần phải giảm liều ở người suy gan nhẹ và trung bình. Suy gan nặng có thể cần nhắc dùng 20 mg một ngày, cả

đường uống hoặc đường tĩnh mạch ở người ≥ 18 tuổi. Riêng khi dùng để phòng ngừa xuất huyết tái phát trong loét dạ dày - tá tràng sau khi được điều trị bằng nội soi ở người suy gan nặng: Lúc đầu truyền tĩnh mạch 80 mg esomeprazol trong 30 phút, sau đó có thể truyền tĩnh mạch liên tục 4 mg/giờ trong 72 giờ.

Liệu uống tối đa mỗi ngày của esomeprazol là 20 mg ở người lớn và trẻ em ≥ 12 tuổi và 10 mg ở trẻ 1 - 11 tuổi.

Người suy thận: Không cần phải giảm liều ở người suy thận nhưng thận trọng ở người suy thận nặng vì kinh nghiệm sử dụng ở những bệnh nhân này còn hạn chế.

Người cao tuổi: Không cần phải giảm liều ở người cao tuổi.

Tương tác thuốc

Do ức chế bài tiết acid, esomeprazol làm tăng pH dạ dày, ảnh hưởng đến sinh khả dụng của các thuốc hấp thu phụ thuộc pH: ketoconazole, muối sắt, digoxin.

Esomeprazol tương tác dược động học với các thuốc chuyển hóa bởi hệ enzym cytochrome P₄₅₀, isoenzym CYP2C19 ở gan. Dùng đồng thời esomeprazol với cilostazol làm tăng nồng độ cilostazol và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó, xem xét giảm liều cilostazol. Dùng đồng thời esomeprazol với voriconazole có thể làm tăng tiếp xúc với esomeprazol hơn gấp 2 lần, xem xét ở những bệnh nhân dùng liều cao esomeprazol (240 mg/ngày) như khi điều trị hội chứng Zollinger - Ellison.

Dùng esomeprazol với các thuốc gây cảm ứng CYP2C19 và CYP3A4 như rifampin làm giảm nồng độ esomeprazol, tránh dùng đồng thời.

Có thể tăng nguy cơ hạ magnesi huyết khi dùng esomeprazol cùng các thuốc cũng gây hạ magnesi huyết như thuốc lợi tiểu thiazid hoặc lợi tiểu quai. Kiểm tra nồng độ magnesi trước khi bắt đầu dùng thuốc ức chế bom proton và định kỳ sau đó.

Atazanavir: Có thể làm thay đổi sự hấp thu khi uống atazanavir, làm giảm nồng độ thuốc này trong huyết tương, có thể làm giảm tác dụng kháng virus. Không nên dùng đồng thời thuốc ức chế bom proton và atazanavir.

Clopidogrel: Dùng cùng thuốc ức chế bom proton làm giảm nồng độ trong huyết tương của chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel, làm giảm tác dụng kháng tiểu cầu.

Digoxin: Hạ magnesi huyết do dùng kéo dài thuốc ức chế bom proton làm cơ tim tăng nhạy cảm với digoxin, có thể làm tăng nguy cơ độc với tim của digoxin. Ở người bệnh đang dùng digoxin, kiểm tra nồng độ magnesi trước khi bắt đầu dùng thuốc ức chế bom proton và định kỳ sau đó.

Sucralfat: Úc chế hấp thu và làm giảm sinh khả dụng của thuốc ức chế bom proton. Dùng các thuốc ức chế bom proton ít nhất 30 phút trước khi dùng sucralfat.

Tacrolimus: Tăng nồng độ trong huyết thanh của tacrolimus.

Warfarin: Tăng INR và thời gian prothrombin khi dùng warfarin đồng thời với thuốc ức chế bom proton, có thể gây chảy máu bất thường và tử vong. Theo dõi INR và thời gian prothrombin khi dùng đồng thời esomeprazol và warfarin.

Dùng đồng thời esomeprazol và clarithromycin làm tăng nồng độ esomeprazol và 14-hydroxylarathromycin trong máu.

Dùng đồng thời esomeprazol và diazepam làm giảm chuyển hóa diazepam và tăng nồng độ diazepam trong huyết tương.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở 25 °C (cho phép từ 15 - 30 °C), đựng trong lọ kín, tránh ánh sáng.

Dung dịch đã pha để ở nhiệt độ phòng (tối đa tới 30 °C) trong nhiều nhất 12 giờ.

Pha trộn: Để ở nhiệt độ phòng (tối đa tới 30 °C) trong nhiều nhất 6

giờ (trong 50 ml dung dịch dextrose 5%) hoặc 12 giờ (trong 50 ml dung dịch Ringer lactat hoặc natri clorid 0,9%).

Quá liều và xử trí

Chưa có báo cáo về quá liều esomeprazol ở người.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho esomeprazol. Chủ yếu điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Thảm tách máu không có tác dụng tăng thai trừ thuốc vì thuốc gắn nhiều vào protein.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Ameprazol; Anserol; Binexsum 40; Clarimom; Colaezol; Dazunim; Emerazol; Esalep; Esapbe; Esocon; Esofirst; Esomarksans; Esomir; Esomy; Esonix; Esoxiom caps; Esoxiom inj; Espoan; Gasgood; Geopraz; Jacky 20; Leninrazol; Mepilori; Mufmix; Nexium; Orientmax; Pramebig; Prasocare; Prasogem 40; Prazogood; Raciper; Ritozol; Ronaeso; Ronasdo; Softprazol; Somelux; Stomagold; Topenti; Ulema-40; Ulsek-40; Vespratab; Yesom-20.

ESTRADIOL

Tên chung quốc tế: Estradiol.

Mã ATC: G03CA03.

Loại thuốc: Hormon estrogen.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên estradiol dạng siêu mịn: 0,5 mg, 1,0 mg, 2,0 mg.

Viên ethinyl estradiol: 0,02 mg, 0,05 mg, 0,5 mg.

Kem bôi âm đạo (estradiol): 0,01%

Vòng âm đạo (estradiol): 2 mg.

Miếng dán SR (estradiol): 37,5 microgam/ngày, 50 microgam/ngày, 75 microgam/ngày, 100 microgam/ngày.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Estradiol là estrogen có tác dụng mạnh nhất có trong tự nhiên và là estrogen chủ yếu ở tuổi sinh đẻ. Estradiol có tác dụng mạnh hơn so với estron và estriol. Estradiol và các estrogen khác có vai trò quan trọng đối với sự phát triển và duy trì bộ máy sinh sản và những đặc tính sinh dục phụ của nữ. Estrogen tác động trực tiếp làm tử cung, vòi trứng và âm đạo phát triển. Cùng với các hormon khác như hormon tạo hoàng thể (LH), hormon kích thích nang trứng (FSH) và progesteron, estradiol làm tuyến vú phát triển cả phần ống dẫn, phần chất đệm và lớp mỡ. Estradiol cùng với các hormon khác, đặc biệt với progesteron, có liên quan mật thiết đến quá trình thai nghén. Các hormon trên ảnh hưởng đến sự giải phóng các gonadotrophin tuyến yên và tham gia vào quá trình định hình và duy trì cấu trúc bể của xương, duy trì sự tăng sản của tế bào biểu mô, duy trì trương lực và tính đàn hồi của bộ phận sinh dục - tiết niệu cùng những thay đổi ở đầu xương dài, làm tuổi dậy thì có đợt tăng trưởng mạnh và kết thúc với nhiễm sắc tố ở núm vú và âm hộ. Ở nhiều phụ nữ mãn kinh, ngừng tiết estradiol làm mất cân bằng vận mạch và điều tiết thân nhiệt gây nên các triệu chứng “bốc hỏa”, kèm theo rối loạn giấc ngủ, ra mồ hôi quá nhiều và hiện tượng teo dần bộ máy sinh dục - tiết niệu. Liệu pháp thay thế estradiol làm giảm nhẹ nhiều triệu chứng trên do thiếu hụt estradiol ở phụ nữ mãn kinh. Ở phần lớn phụ nữ mãn kinh, sự tiêu xương tăng dần do thiếu hụt estradiol gây nên bệnh loãng xương. Kết quả là xương trở nên thưa, yếu, dễ bị gãy đặc biệt là gãy đốt sống, gãy xương hông và xương cổ tay. Loãng xương là chỉ định quan trọng và có

kết quả rõ rệt của estradiol. Cơ chế tác dụng chủ yếu là estrogen làm giảm sự tiêu xương. Estrogen được dùng như thuốc bổ sung trong phòng loãng xương chứ không thể khôi phục lại phần xương đã bị tiêu.

Dạng thuốc phối hợp estrogen - progestin có tác dụng tránh thai chủ yếu do ức chế hệ thống dưới đồi - tuyến yên dẫn đến ngăn ngừa rụng trứng: Estrogen ức chế tiết hormon kích thích nang trứng (FSH) dẫn đến ngăn chặn sự phát triển của nang trứng và hiện tượng rụng trứng không xảy ra, progestin ức chế hiện tượng tăng hormon tạo hoàng thể (LH) trước giai đoạn rụng trứng. Dùng lâu dài, dạng thuốc phối hợp này dẫn đến ức chế FSH và LH của tuyến yên. Estrogen cũng còn được dùng để điều trị viêm âm đạo và viêm niệu đạo thê teo do thiếu hụt estrogen. Ở tuổi mãn kinh, do lượng estrogen giảm nên đường sinh dục tiết niệu dưới bị teo, các mô âm đạo co lại, thành âm đạo trở nên mỏng và khô, những nếp gấp biến mất. Độ pH tăng làm vi khuẩn dễ phát triển. Ở tuổi già thường kèm theo nhiễm khuẩn mạn tính các bộ phận bị teo và gây nên tiêu tiện khó khăn, đau đớn khi giao hợp. Giải quyết những thay đổi này bằng cách điều trị toàn thân hoặc dùng kem bôi âm đạo có chứa estrogen (xơ teo âm hộ và ngừa một phần do thiếu hụt estrogen cũng được giải quyết bằng liệu pháp estrogen).

Nguy cơ và lợi ích của sử dụng estrogen:

Ung thư tử cung: Điều quan tâm lớn nhất trong việc dùng estrogen là khả năng phát triển ung thư. Bất luận dùng thuốc bằng đường nào, estrogen với liều lượng cần để giảm nhẹ những triệu chứng mãn kinh và phòng ngừa loãng xương thì đồng thời cũng kích thích mạnh mẽ sự phân bào và tăng sản của nội mạc tử cung. Liệu pháp dùng estrogen đơn độc làm gia tăng tỷ lệ xuất hiện quá sản nội mạc tử cung và nguy cơ carcinom nội mạc tử cung. Dùng progestin đồng thời với liệu pháp estrogen có thể giảm được nguy cơ gia tăng ung thư cổ tử cung do dùng estrogen gây nên.

Trong mỗi chu kỳ của liệu pháp estrogen, liên tục thêm progestin trong vòng 12 ngày sẽ phòng ngừa được sự kích thích quá mức nội mạc tử cung, hiện tượng này thường xảy ra khi dùng estrogen đơn độc, và làm biến đổi nội mạc ở giai đoạn tăng sản do estrogen gây nên, chuyển sang nội mạc ở giai đoạn bài tiết. Điều này làm giảm đáng kể tỷ lệ quá sản nội mạc tử cung gây xuất huyết bất thường và dẫn tới ung thư nội mạc tử cung.

Ung thư vú: Hiện nay có bằng chứng cho thấy có nguy cơ tăng nhẹ tỷ lệ ung thư vú ở phụ nữ mãn kinh dùng liệu pháp estrogen thay thế dài ngày. Do đó, trước khi dùng estrogen điều trị dài ngày, quá 5 năm, cần đánh giá cẩn thận về nguy cơ và lợi ích của liệu pháp. Nhưng một số công trình nghiên cứu khác lại cho rằng không có sự liên quan giữa liều thường dùng trong liệu pháp thay thế estrogen với ung thư vú.

Nguy cơ về bệnh huyết khối tắc mạch: Một số công trình nghiên cứu cho thấy ở những phụ nữ dùng liệu pháp thay thế estrogen có hiện tượng tăng đông máu, chủ yếu liên quan đến giảm hoạt độ kháng thrombin. Tác dụng này phụ thuộc vào liều lượng và thời gian sử dụng estrogen, và thường ít hơn so với khi dùng các thuốc tránh thai loại uống. Dùng estradiol với liều lớn hơn làm tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim, tắc nghẽn mạch phổi và viêm tĩnh mạch huyết khối.

Lợi ích trên tim mạch: Một số nghiên cứu cho thấy sử dụng liệu pháp estrogen (có hoặc không kèm progestin) đều làm giảm nguy cơ tim mạch. Đặc biệt là nhồi máu cơ tim, ở phụ nữ tuổi mãn kinh bị mắc bệnh đái tháo đường typ 2. Các số liệu cho thấy nguy cơ mắc giảm khoảng 50% ở phụ nữ điều trị với estrogen. Điều này hiện nay được công nhận là một lợi ích vô cùng quan trọng của liệu pháp thay thế hormon ở tuổi mãn kinh. Tuy cơ chế tác dụng bảo vệ tim mạch chưa được xác định hoàn toàn, người ta vẫn cho rằng tác

dụng có lợi đối với lipoprotein huyết tương của các estrogen đóng một vai trò chủ yếu, lượng lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) tăng, và lượng lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) giảm khi sử dụng estrogen. Tác động trực tiếp lên mạch vành cũng có liên quan đến cơ chế tác dụng của thuốc. Một vài nghiên cứu khác cũng chứng minh với liều 0,625 mg/ngày liệu pháp còn có tác dụng làm giảm mức insulin và glucose huyết tương lúc đói.

Dược động học

Estrogen và các ester đưa vào cơ thể được xử lý giống các hormon nội sinh. Estradiol được hấp thu tốt qua da, niêm mạc và đường tiêu hóa. Thuốc được phân bố rộng rãi trong cơ thể và có nồng độ cao ở các cơ quan đích của hormon sinh dục. Trong máu khoảng 60% estradiol kết hợp với albumin, 38% kết hợp với globulin liên kết hormon sinh dục và 2% ở dạng tự do. Estradiol chuyển hóa nhiều ở gan, chủ yếu chuyển thành estron, estriol và các dạng liên hợp glucuronid hoặc sulfat. Estrogen cũng có quá trình tái tuần hoàn ruột - gan thông qua liên hợp với sulfat và glucuronid ở gan, bài tiết các chất liên hợp ở mặt vào ruột rồi thủy phân ở ruột và tiếp theo là tái hấp thu vào máu.

Vì khuẩn đường tiêu hóa sản xuất enzym thủy phân các dạng liên hợp estrogen đã được bài tiết vào đường tiêu hóa, sự thủy phân này dẫn đến hình thành tuần hoàn ruột - gan của dạng thuốc có hoạt tính được lý. Các thuốc chống nhiễm khuẩn bằng cách phá vỡ hệ vi khuẩn đường ruột có thể làm giảm hoặc triệt tiêu tuần hoàn ruột - gan của estrogen và do đó làm giảm nồng độ estrogen trong máu. Cũng như các estrogen khác, estradiol chủ yếu được bài tiết theo nước tiểu và một lượng nhỏ theo phân, dưới 1% được bài tiết nguyên dạng trong nước tiểu và 50 - 80% bài tiết dưới dạng liên hợp.

Các estrogen tự nhiên, estriol và estron tác dụng kém estradiol, còn chất bán tổng hợp ethinyl estradiol có tác dụng qua đường uống, mạnh gấp 200 lần estradiol. Estradiol valerat và cypionate, sau khi được tiêm bắp, bị thủy phân chậm thành estradiol và acid tự do trong vài tuần.

Chỉ định

Hội chứng tiền mãn kinh và mãn kinh gồm các triệu chứng vận mạch như bốc hỏa, ra mồ hôi quá nhiều, teo dần đường sinh dục - tiết niệu.

Liệu pháp bổ sung trong phòng ngừa loãng xương tuổi mãn kinh. Liệu pháp thay thế sinh lý trong các trường hợp thiếu loạn sản buồng trứng (hội chứng Turner) và mãn kinh sớm.

Mất 2 buồng trứng.

Thuốc tránh thai đường uống, trong trường hợp này dùng phối hợp estradiol với progestin.

Chống chỉ định

Xác định hoặc nghi ngờ ung thư vú, ung thư cổ tử cung hoặc các ung thư phụ khoa khác.

Viêm tắc tĩnh mạch thể hoạt động hoặc tiền sử có bệnh huyết khối tắc mạch.

Có tiền sử gia đình về ung thư phụ khoa.

Chảy máu bất thường đường sinh dục chưa rõ nguyên nhân.

Bệnh gan, thận hoặc tim nặng.

Thận trọng

Do estrogen có thể gây ứ dịch nên có thể làm bệnh trầm trọng thêm trong các trường hợp ứ dịch (như hen suyễn, động kinh, đau nửa đầu, bệnh tim hoặc thận). Bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận trong khi dùng estrogen.

Cần sử dụng thận trọng estrogen đối với người bệnh tăng huyết áp và bệnh nhân có tăng calci huyết.

Thời kỳ mang thai

Estradiol không có hiệu quả với bất cứ mục đích nào trong thời kỳ mang thai, sử dụng thuốc có thể gây tác hại nghiêm trọng cho thai nhi. Không dùng estrogen cho phụ nữ trong suốt thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Không được dùng estradiol trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn của estradiol có liên quan đến tác dụng kiểu estrogen và tác dụng đối với chuyển hóa chung của thuốc, gồm có ứ nước kèm theo phù, tăng cân, vú to và đau khi ăn, xuất huyết âm đạo, thay đổi ham muốn tình dục, nhức đầu, đau nhức nửa đầu, hoa mắt, thay đổi chức năng gan, vàng da, sỏi mật, giảm dung nạp glucose. Estrogen cũng gây buồn nôn, nôn, và các rối loạn đường tiêu hóa khác phụ thuộc vào liều dùng. Thuốc cũng gây phản ứng về da như da đỏ mồi, phát ban và mày đay. Ban đỏ nứt và ban đỏ đa dạng cũng đã xảy ra.

Đôi khi xảy ra tăng calci huyết, đặc biệt khi dùng estradiol trong ung thư ác tính di căn. Estradiol dùng với liều cao có thể làm tăng nguy cơ bệnh huyết khối tắc nghẽn mạch và tăng huyết áp.

Tác dụng không mong muốn nghiêm trọng nhất trong liệu pháp estradiol là nguy cơ ung thư nội mạc tử cung.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Nhức đầu, nhức nửa đầu.

Sinh dục tiết niệu: Chảy máu, vú đau khi ăn. Hệ thần kinh trung ương: Trầm cảm.

Da: Ban đỏ và kích ứng ở vùng bôi, dán thuốc.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Út nước, phù.

Tiêu hóa: Buồn nôn, co cơ bụng.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Chóng mặt hoa mắt, phản ứng dạng phản vệ, mày đay.

Tuần hoàn: Viêm tắc tĩnh mạch, tăng huyết áp.

Da: Viêm da dị ứng do tiếp xúc, ngứa toàn thân và phát ban.

Gan, mật: Rối loạn chức năng gan, vàng da út mật, sỏi túi mật.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Đã có thông báo estrogen làm tăng nguy cơ ung thư nội mạc tử cung ở phụ nữ mãn kinh. Dùng thêm progestogen đồng thời với liệu pháp thay thế estrogen, có thể phòng ngừa được nguy cơ gia tăng ung thư nội mạc tử cung.

Cũng có thông báo ung thư vú xuất hiện nhiều hơn ở phụ nữ đã dùng estrogen trong một thời gian dài, do đó cần kiểm tra đều đặn tuyến vú đối với phụ nữ dùng dài ngày liệu pháp estrogen.

Giống như bất cứ liệu pháp hormon sinh dục nào, estradiol chỉ được chỉ định sau khi đã tiến hành kiểm tra nội khoa và phụ khoa để loại trừ ung thư cổ tử cung, nội mạc tử cung và tuyến vú. Trong trường hợp điều trị dài ngày bằng estrogen, cần kiểm tra đều đặn (6 hoặc 12 tháng một lần) nội khoa chung và phụ khoa, kể cả kiểm tra tình trạng nội mạc tử cung.

Buồn nôn và nôn là phản ứng đầu tiên của liệu pháp estrogen ở một số phụ nữ. Những phản ứng này thường biến mất theo thời gian và có thể giảm thiểu bằng cách dùng estrogen sau bữa ăn hoặc trước khi đi ngủ.

Ngừng điều trị ngay khi thấy xuất hiện các triệu chứng sau đây: Nhức đầu nặng, tăng huyết áp, tai biến tim mạch và huyết khối tắc mạch, bệnh tuyến vú lành hoặc ác tính, các khối u tử cung và rối loạn thị giác.

Bệnh nhân bị đái đường hoặc có tiền sử glucose huyết cao lúc mang thai cần được theo dõi glucose huyết định kỳ khi dùng estrogen.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Estradiol có thể uống, đặt vào âm đạo và qua da (miếng dán). Để giảm thiểu tác dụng phụ, phải dùng liều thấp nhất có thể được. Khi có chỉ định liệu pháp estrogen ngắn ngày (thí dụ điều trị triệu chứng “bốc hỏa” do mãn kinh) phải ngừng điều trị càng sớm càng tốt; phải giảm liều hoặc ngừng thuốc trong khoảng 3 - 6 tháng.

Liệu pháp estrogen thường chỉ định theo chu kỳ. Khi uống, estrogen thường cho ngày 1 lần, trong 3 tuần, tiếp theo 1 tuần không dùng thuốc, và sau đó, phác đồ được lặp lại nếu cần. Khi dùng thuốc qua da, miếng dán được đặt 1 lần hoặc 2 lần/tuần trong 3 tuần, tiếp theo 1 tuần không dùng thuốc, và sau đó điều trị được lặp lại nếu cần.

Phải thêm một progestin vào liệu pháp estrogen đối với người còn tử cung (trong 7 ngày hoặc hơn trong chu trình dùng estrogen).

Trong trường hợp dùng miếng dán, thuốc từ miếng dán được hấp thu thẳng vào hệ tuần hoàn nên tránh được tác dụng “bước 1” ở gan (kích thích gan sản xuất các protein, trong đó có các yếu tố đông máu). Do đó, việc nên dùng thuốc uống hoặc dùng miếng dán phụ thuộc vào từng bệnh nhân.

Liều lượng:

Triệu chứng “bốc hỏa” do mãn kinh, viêm âm đạo teo, liệu pháp thay thế trong giảm nồng tuyến sinh dục nữ, cắt bỏ buồng trứng, hoặc suy buồng trứng tiên phát:

Uống: Liều thông thường 1 - 2 mg/ngày, theo phác đồ chu kỳ. Điều chỉnh liều về sau tùy theo đáp ứng của người bệnh, dùng liều duy trì thấp nhất.

Hoặc: miếng dán 0,05 mg/24 giờ, mỗi tuần 2 lần trong phác đồ chu kỳ. Liều sau này phải điều chỉnh tùy theo đáp ứng của người bệnh.

Dùng liều duy trì thấp nhất có thể được. Ở nữ cắt bỏ tử cung, miếng dán (0,05 mg/24 giờ) có thể dán 2 lần/tuần, trong phác đồ dùng liên tục.

Hoặc: Bôi kem estradiol 0,01% vào âm đạo để điều trị ngắn ngày viêm âm đạo teo: 2 - 4 g kem estradiol, ngày 1 lần, trong 1 - 2 tuần, sau đó giảm dần liều xuống còn một nửa trong thời gian tương tự. Liều duy trì là 1 g, mỗi tuần bôi 1 - 3 lần trong 1 phác đồ chu kỳ, sau khi niêm mạc âm đạo đã hồi phục.

Dự phòng loãng xương:

Uống 0,5 mg mỗi ngày, hoặc qua da với liều thông thường 0,05 mg/24 giờ, dán 2 lần/tuần trong phác đồ chu kỳ, đối với nữ còn tử cung. Ở nữ đã bị cắt bỏ tử cung: 0,05 mg/24 giờ, dán 2 lần/tuần, trong phác đồ dùng liên tục.

Với người bệnh đang dùng estrogen uống, muốn chuyển sang dùng miếng dán thì có thể bắt đầu dùng miếng dán 1 tuần sau khi ngừng uống hoặc sớm hơn, nếu các triệu chứng trở lại trước khi hết tuần.

Tương tác thuốc

Estrogen có thể làm giảm hiệu lực của các thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Estrogen có thể làm tăng tác dụng của các corticosteroid do kéo dài nửa đời của corticosteroid. Barbiturat, rifamycin và các thuốc gây cảm ứng enzym khác có thể làm giảm nồng độ estrogen trong cơ thể.

Có thể dùng ciclosporin với estrogen nhưng phải thận trọng vì estrogen có thể làm tăng nồng độ của ciclosporin, creatinin và transaminase trong máu. Hiện tượng này là do đào thải ciclosporin ở gan giảm.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30 °C, tránh ẩm.

Quá liều và xử trí

Estradiol dùng quá liều có thể gây cảm giác khó chịu ở vú, chảy

máu đường sinh dục, ú dịch, buồn nôn và nôn. Cần giảm liều estradiol.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Cyclo-Progynova; Etradio; Ginoderm Gel; Oestrogel; Ovadiol; Progynova; Valiera.

ESTRAMUSTIN PHOSPHAT

Tên chung quốc tế: Estramustine phosphate, Estramustine sodium phosphate.

Mã ATC: L01XX11.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang 140 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Estramustin phosphat là một phân tử kết hợp estradiol và mù tạc nitơ (nornitrogen mustard) bằng một liên kết carbamat. Phân tử được phosphoryl hóa để dễ tan trong nước. Thuốc có tác dụng estrogen kém estradiol và tác dụng chống ung thư kém các thuốc alkyl hóa.

Cơ chế tác dụng của estramustin chưa thật rõ ràng. Thuốc hình như không tác dụng bằng cơ chế estrogen hoặc alkyl hóa độc tố bào. Dữ liệu *in vitro* cho thấy estramustin thể hiện phần lớn tác dụng độc tố bào mà không tách ra thành các chất cấu thành của nó. Có bằng chứng là estramustin và chất chuyển hóa oxy hóa của nó (estromustin) gắn vào β-tubulin và protein của vi ống làm hóa giải vi ống và gây ra tác dụng chống phân bào, đặc hiệu với mô tuyến tiền liệt, nên được dùng điều trị ung thư tuyến tiền liệt thể tiến triển hoặc di căn.

Dược động học

Estramustin phosphat được hấp thu 75% sau khi uống, nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được sau khoảng 2 - 3 giờ. Estramustin phosphat bị khử phosphoryl nhanh chóng, hoàn toàn và tạo thành các chất chuyển hóa độc đối với tế bào là estramustin và estromustin. Nửa đời trong huyết tương của những chất chuyển hóa này khoảng 10 - 20 giờ, sau đó estramustin và estromustin được chuyển hóa thành estradiol và oestrone trước khi bài xuất. Estramustin có thể tích phân bố tương đối nhỏ và tập trung ở mô tuyến tiền liệt. Estramustin được thải trừ qua phân cả dạng chưa chuyển hóa (2,9 - 4,8%) và dạng chuyển hóa.

Điều trị bằng estramustin phosphat kéo dài làm tăng nồng độ estradiol toàn phần trong huyết tương rồi giảm xuống trong phạm vi tương tự như các mức estradiol cao gấp trong các người bệnh ung thư tuyến tiền liệt được chữa bằng liệu pháp estradiol thông thường.

Ở người bệnh điều trị bằng estramustin phosphat hoặc estradiol, các tác dụng estrogen (chứng minh bằng những biến đổi về hàm lượng hormon steroid và hormon tuyến yên lưu chuyển trong máu) đều tương tự như nhau.

Kiểu chuyển hóa trong nước tiểu của cầu tử estradiol trong estramustin phosphat và của bản thân estradiol cũng rất giống nhau mặc dù các chất chuyển hóa xuất xứ từ estramustin phosphat bài xuất với tốc độ chậm hơn.

Chỉ định

Điều trị ung thư tuyến tiền liệt thể tiến triển hoặc đã di căn.

Chống chỉ định

Quá mẫn với estramustin, estradiol hoặc mù tạc nitơ.

Viêm tĩnh mạch huyết khối hoặc bệnh huyết khối tắc mạch hoạt động.

Viêm gan ứ mật.

Loét dạ dày và bệnh gan hoặc tim nặng.

Thận trọng

Cần dùng estramustin phosphat thận trọng ở người bệnh có tiền sử viêm tĩnh mạch huyết khối, huyết khối hoặc huyết khối tắc mạch, đặc biệt là nếu những bệnh này liên quan đến liệu pháp estrogen. Ứ nước, hoặc kích phát hay khởi động suy tim sung huyết hoặc phù ngoại vi đã xảy ra trong nhiều thử nghiệm lâm sàng.

Nhiều trong số tác dụng phụ của estramustin phosphat có bản chất do estrogen và thay đổi thuốc phải cảnh giác với khả năng thay đổi dung nạp glucose và thay đổi chuyển hóa calci và phospho.

Đã xảy ra những bất thường về enzym gan và bilirubin, nhưng ít khi nặng tới mức phải ngừng điều trị. Trong khi điều trị phải xét nghiệm enzym gan và bilirubin máu theo từng khoảng thời gian thích hợp.

Phải định kỳ thăm dò chức năng gan và công thức máu.

Thời kỳ mang thai

Estramustin phosphat được chỉ định để dùng cho nam giới. Tuy nhiên, cần nhớ rằng đó là một tác nhân độc với tế bào. Dùng cho người mang thai có thể gây tác dụng có hại cho thai.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các phản ứng không mong muốn phổ biến nhất là về tiêu hóa (buồn nôn và ợ chancy) và do estrogen (ứ nước và biến đổi ở vú).

Rất thường gặp, ADR > 10/100

Tiêu hóa: Ợ chancy (13%), buồn nôn (16%), khó chịu dạ dày ruột (12%).

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm tình dục, nhạy cảm đau ở vú (71%), to vú (75%).

Hô hấp: Khó thở (12%).

Gan: Tăng LDH (2 - 33%), tăng AST (2 - 33%).

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Tim mạch: Nhồi máu cơ tim, tai nạn về mạch máu não, đau ngực, bốc hỏa.

TKTW: Mát ngủ, ngủ lịm, dễ cáu, lo âu, đau đầu.

Da liễu: Thâm tím, rụng lông, mẩn ngứa, phát ban, khô da, tróc da.

Tiêu hóa: Chán ăn, đầy hơi, rát họng, chảy máu dạ dày, khát nước, nôn.

Huyết học: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Gan: Tăng bilirubin.

Tai chổ: Viêm tĩnh mạch huyết khối.

Thần kinh - cơ và xương: Chuột rút cẳng chân.

Mắt: Chảy nước mắt.

Hô hấp: Nghẽn mạch phổi, khó chịu đường hô hấp trên.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Ngừng tim, thiếu máu não cục bộ, nhồi máu cơ tim, tăng huyết áp huyết khối tĩnh mạch, suy tim sung huyết, phù mạch.

Thần kinh trung ương: Trầm cảm.

Da: Biến đổi sắc tố.

Nội tiết và chuyển hóa: Rối loạn chuyển hóa xương, nguy cơ rối loạn chuyển hóa calci và phospho.

Tai: Ù tai.

Khác: Mồ hôi đậm, các phản ứng dị ứng, thiếu máu, viêm họng, phù mạch, liệt dương, yếu cơ, hạ tiểu cầu, giảm dung nạp glucose.

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng hàng ngày được khuyến cáo là 14 mg cho một kg cân nặng (nghĩa là một viên nang 140 mg cho 10 kg cân nặng) chia làm 3 hoặc 4 lần. Không dùng tổng cộng quá 9 nang mỗi ngày.

Người bệnh phải được hướng dẫn để uống estramustin ít nhất một giờ trước hoặc hai giờ sau bữa ăn. Phải nuốt estramustin với nước. Sữa, sản phẩm sữa và các thực phẩm hoặc các thuốc chứa nhiều calci (kể cả thuốc kháng acid chứa calci) không được uống đồng thời với estramustin.

Người bệnh nên được điều trị từ 30 đến 90 ngày trước khi thay thuốc xác định có nên tiếp tục điều trị nữa không. Phải tiếp tục điều trị chứng nào mà còn có đáp ứng có lợi. Một số người bệnh đã được điều trị duy trì trong hơn 3 năm với liều trong khoảng 10 đến 16 mg/kg/mỗi ngày.

Tương tác thuốc

Các thuốc chứa calci hoặc các chất bổ sung calci: Calci liên kết với estramustin trong đường tiêu hóa, tạo thành một muối phosphat calci không tan và không được hấp thu, nên tránh dùng đồng thời.

Corticosteroid, glucocorticoid: Dùng đồng thời với estrogen có thể làm thay đổi chuyển hóa và liên kết protein của glucocorticoid, dẫn đến giảm thanh thái, tăng nửa đời thải trừ, nên tăng tác dụng điều trị và độc tính của glucocorticoid; có thể cần phải điều chỉnh liều glucocorticoid trong và sau khi dùng đồng thời.

Corticotropin (điều trị dài ngày): Dùng đồng thời với estrogen có thể làm tăng tác dụng chống viêm của cortisol nội sinh (bài tiết cortisol nội sinh ở tuyến thượng thận tăng do corticotropin).

Các thuốc độc với gan: Dùng đồng thời những thuốc này với estrogen có thể làm tăng nguy cơ độc với gan.

Thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE): Khi dùng phối hợp với estramustin có thể xảy ra (tuy hiếm) phản ứng quá mẫn kể cả phù mạch.

Vắc xin virus chết: Vì cơ chế phòng vệ bình thường có thể bị ức chế bởi liệu pháp estramustin, đáp ứng sinh kháng thể của người bệnh với vắc xin có thể giảm. Khoảng cách giữa ngừng các thuốc gây giảm miễn dịch và hồi phục khả năng đáp ứng của người bệnh với vắc xin phụ thuộc vào cường độ và loại thuốc gây giảm miễn dịch đã dùng và bệnh đang mắc; ước tính biến đổi từ 3 tháng đến 1 năm.

Vắc xin virus sống: Vì cơ chế phòng vệ bình thường có thể bị ức chế bởi liệu pháp estramustin, do đó dùng đồng thời với 1 vắc xin virus sống có thể làm tăng sự sao chép của virus vắc xin, có thể tăng tác dụng phụ của vắc xin và/hoặc giảm đáp ứng tạo kháng thể của người bệnh với vắc xin. Chỉ tiêm chủng cho những người bệnh này với sự thận trọng đặc biệt sau khi đã xem xét tình trạng huyết học của người bệnh và với sự đồng ý của người thầy thuốc đang theo dõi liệu pháp estramustin. Khoảng cách thời gian giữa ngừng các thuốc gây giảm miễn dịch và hồi phục khả năng đáp ứng của người bệnh với vắc xin phụ thuộc vào cường độ và loại thuốc gây miễn dịch đã dùng, và bệnh đang mắc, ước tính thay đổi từ 3 tháng đến 1 năm.

Estramustin có thể làm tăng tác dụng của natalizumab, vắc xin virus sống và làm giảm tác dụng của vắc xin virus chết.

Các thuốc sau có thể làm tăng tác dụng của estramustin: clodronat, trastuzumab.

Các thuốc sau có thể làm giảm tác dụng của estramustin: Echinacea, các muối calci.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản từ 2 đến 8 °C, trong lọ đựng kín. Tránh ánh sáng.

Tương kỵ

Thức ăn giàu calci và thuốc có chứa calci ức chế sự hấp thu estramustin phosphat.

Quá liều và xử trí

Các triệu chứng quá liều gồm buồn nôn, nôn và suy tụy. Không có thuốc giải độc, chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ, gồm rửa dạ dày để loại các chất trong đó; theo dõi các thông số huyết học và gan ít nhất 6 tuần.

ESTRIOL

Tên chung quốc tế: Estriol.

Mã ATC: G03CA04, G03CC06.

Phân loại thuốc: Estrogen.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 0,25 mg, 1 mg, 2 mg.

Kem bôi âm đạo: 0,01%, 0,1%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Estriol là một trong 3 estrogen tự nhiên chính ở nữ. Estriol là một sản phẩm của quá trình khử của estradiol và estron và được phát hiện với nồng độ cao trong nước tiểu, đặc biệt ở nước tiểu người mang thai. Estriol có hoạt tính estrogen tương đối yếu và được chuyển hóa tương tự như các estrogen khác. Estriol kích thích tăng sinh tế bào ở nội mạc tử cung, do đó có thể là một yếu tố nguy cơ nếu có tế bào ung thư. Estriol ngăn cản tiêu xương, duy trì khối xương và giảm nguy cơ tim mạch do làm tăng nồng độ lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) và giảm nồng độ lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) ở phụ nữ mãn kinh; tuy nhiên thuốc không được dùng để phòng ngừa nguy cơ tim mạch. Estriol có tác dụng chọn lọc lên biểu mô tiết niệu - sinh dục và có tác dụng vừa phải lên nội mạc tử cung. Tác dụng của estriol đối với đông máu còn chưa rõ. Estriol đặc biệt có tác dụng trong điều trị các triệu chứng trong thời kỳ mãn kinh, chống teo âm đạo và các biểu hiện rối loạn vận mạch (bốc hỏa) không ổn định. Estriol cũng được dùng để phòng ngừa loãng xương sau mãn kinh. Teo âm đạo và biểu mô đường tiết niệu đáp ứng với 1 liệu trình ngắn estriol bôi vào âm đạo trong 1 vài tuần. Estriol làm biến đổi âm đạo trở lại bình thường và như vậy giúp phục hồi vi khuẩn chí bình thường và pH sinh lý ở âm đạo, do đó làm tăng sức đề kháng đường tiết niệu sinh dục chống lại nhiễm khuẩn và viêm. Không giống các estrogen khác, estriol tác dụng ngắn vì chỉ bị giữ lại một thời gian ngắn ở nhân các tế bào nội mạc tử cung, do đó ít có khả năng tăng sinh nội mạc tử cung khi dùng tổng liều khuyên cáo hàng ngày. Liệu pháp toàn thân cần thiết để điều trị các triệu chứng rối loạn vận mạch và phải dùng ít nhất 1 năm. Với phụ nữ còn tử cung, phải cho thêm progestogen để giảm nguy cơ ung thư nội mạc tử cung. Nếu dùng estrogen tại chỗ lâu dài, cần phải cho uống progestogen trong 10 - 14 ngày mỗi tháng để chống nguy cơ tăng sản nội mạc tử cung.

Dược động học

Sau khi được uống, estriol được hấp thu nhanh và hầu như hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh estriol không liên hợp đạt được trong huyết tương trong vòng 1 giờ sau khi uống. Khác với các estrogen khác, estriol rất ít gắn với globulin gắn hormon sinh dục (SHBG); hầu hết estriol (90%) gắn với albumin huyết tương. Estriol được chuyển hóa chủ yếu nhờ liên hợp và khử liên hợp trong chu trình tuần hoàn ruột - gan. Sản phẩm chuyển hóa cuối cùng được bài tiết chủ yếu dưới dạng liên hợp. Chỉ có một lượng nhỏ (2%) bài tiết qua phân chủ yếu dưới dạng estriol không liên hợp. Bôi estriol trong âm đạo dù để có tác dụng tại chỗ và cũng được hấp thu vào đại tuần hoàn. Nồng độ đỉnh đạt được trong huyết tương 1 - 2 giờ sau khi bôi.

Chỉ định

Các triệu chứng tiết niệu - sinh dục do thiếu estrogen: Teo âm đạo, khô và ngứa, giao hợp đau, phòng ngừa nhiễm khuẩn tái diễn ở âm đạo và đường tiết niệu dưới, đái rắt và đái khó.

Phòng loãng xương ở thời kỳ mãn kinh.

Suy buồng trứng tiền phát hoặc cắt bỏ buồng trứng và giảm nồng tuyến sinh dục nữ.

Chảy máu tử cung bất thường (do mất cân bằng nội tiết).

Chống chỉ định

Quá mẫn với estrogen.

Người bệnh nghi ngờ hoặc rõ ràng mang thai.

Người bệnh nghi ngờ hoặc rõ ràng bị ung thư phụ thuộc estrogen.

Người bệnh có tiền sử viêm tắc tĩnh mạch, huyết khối hoặc bệnh huyết khối nghẽn mạch liên quan đến dùng estrogen trước đó.

Người bệnh nghi ngờ hoặc rõ ràng bị carcinom vú.

Chảy máu âm đạo bất thường và chưa rõ nguyên nhân.

Thận trọng

Trước khi bắt đầu liệu pháp estrogen, người bệnh phải được thăm khám và hỏi tiền sử gia đình kỹ lưỡng và sau đó định kỳ khám lại. Việc sử dụng estrogen để điều trị rối loạn do mãn kinh phải được cân nhắc theo từng trường hợp cụ thể, xét đến mức độ rối loạn, điều kiện, nguy cơ của từng người bệnh.

Thông thường estrogen không được dùng quá một năm nếu không được thầy thuốc khám lại. Khám thực thể phải đặc biệt chú ý đến huyết áp, vú, các cơ quan ở bụng và tiêu khung và làm phiến đồ Papanicolaou. Bệnh nhân cần tự khám vú mỗi tháng 1 lần và được khám vú bởi bác sĩ chuyên khoa ít nhất mỗi năm 1 lần; nếu bệnh nhân có nguy cơ cao (tuổi, yếu tố gia đình, có hạch ...) thì phải khám thường xuyên hơn.

Vì biến chứng huyết khối nghẽn mạch có nguy cơ gia tăng ở thời kỳ hậu phẫu trong thời gian dùng liệu pháp estrogen, nên ngừng estrogen mỗi khi có thể, ít nhất 4 tuần trước một phẫu thuật có nguy cơ gia tăng huyết khối nghẽn mạch hoặc phải nằm bất động lâu.

Estrogen phải dùng thận trọng ở người bị suy giảm chức năng thận hoặc gan hoặc mắc bệnh rối loạn chuyển hóa xương có tăng calci máu. Estrogen phải dùng thận trọng ở người mắc một số bệnh có thể nặng lên do giữ dịch lại trong cơ thể (ví dụ đau nửa đầu, suy tim, suy thận hoặc suy gan).

Người có tiền sử trầm cảm phải được theo dõi cẩn thận trong thời gian dùng liệu pháp estrogen.

Thời kỳ mang thai

Estrogen có thể gây độc nặng cho thai nhi khi dùng cho người mang thai. Không được dùng khi mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Dùng estrogen cho người cho con bú làm giảm số lượng và chất lượng sữa tiết. Phải quyết định hoặc ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc, dựa vào tầm quan trọng của yêu cầu điều trị.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn của estrogen phụ thuộc vào liều dùng. Đa số các ADR nghiêm trọng của liệu pháp estrogen xuất hiện đầu tiên từ các nghiên cứu trước đây với các thuốc uống tránh thai chứa estrogen liều lượng cao hơn các loại hiện đang dùng hoặc thuốc điều trị thay thế hormon cho phụ nữ mãn kinh.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, trướng bụng, co cơ bụng, ỉa chảy.

Da: Rám da.

Toàn thân: Tăng cân quá mức hoặc giữ dịch lại trong cơ thể.

Tiết niệu sinh dục: Thay đổi kinh nguyệt, mất kinh (trong khi dùng) hoặc vô kinh (sau khi dùng), thống kinh, hội chứng giống tiền kinh, viêm âm đạo do nấm *Candida*.

Thần kinh: Đau đầu, đau nửa đầu, thay đổi tình dục.

Mắt: Không dung nạp kính sát tròng. Rối loạn thị lực.

Ít gấp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Da: Rậm lông hoặc rụng tóc.

Thần kinh: Trầm cảm, chóng mặt, múa giật.

Nội tiết chuyển hóa: Giảm dung nạp glucose, tăng nồng độ triglycerid huyết thanh, thiếu hụt folat.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tim mạch: Tăng huyết áp, bệnh huyết khối nghẽn mạch, tăng đông máu.

Vàng da úm mật, u gan, test chức năng gan thay đổi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Buồn nôn và nôn là phản ứng đầu tiên của liệu pháp estrogen ở một số người, nhưng tác dụng này có thể hết theo thời gian và có thể giảm thiểu bằng cách uống estrogen cùng thức ăn hoặc ngay trước khi đi ngủ.

Vú có thể căng đau và phù, nhưng đôi khi triệu chứng này giảm khi giảm liều.

Nếu tăng huyết áp hoặc có bất cứ một triệu chứng nào của bệnh huyết khối nghẽn mạch, vàng da úm mật, trầm cảm nặng hoặc đau nửa đầu dai dẳng nghiêm trọng hoặc tái phát, phải ngừng estrogen. Có thể cần bổ sung acid folic nếu có thiếu hụt folat.

Liều lượng và cách dùng

Các estrogen có thể được dùng theo đường uống, tiêm, đặt âm đạo hoặc bôi tại chỗ.

Khi dùng estriol để điều trị thay thế ở phụ nữ còn tử cung; cần phải dùng thêm progesteron, nhất là khi dùng dài ngày.

Trị liệu ngắn ngày: Uống 0,5 - 3 mg/ngày trong 1 tháng; sau đó uống 0,5 - 1mg/ngày cho tới khi khôi phục biểu mô toàn vẹn. Estriol còn được dùng cùng với các estrogen khác như estradiol và estron với liều estriol từ 0,25 đến 2 mg/ngày.

Điều trị lâu dài: Liều uống thường từ 250 microgam đến 2 mg mỗi ngày, thường cho theo chu kỳ và đôi khi cùng với progestogen.

Điều trị ngắn ngày viêm teo âm đạo, chít hẹp âm đạo sau mãn kinh: liều ban đầu là 500 mg (dùng kem bôi 0,01% hoặc 0,1% hoặc viên đặt âm đạo); sau đó cứ sau mỗi tuần lại giảm liều còn một nửa liều tuần trước. Bôi hoặc đặt thuốc âm đạo vào buổi tối, trước khi đi ngủ.

Điều trị vô sinh do tinh dịch không qua được cổ tử cung: 0,25 - 1 mg/ngày, uống từ ngày thứ 6 đến ngày thứ 15 của chu kỳ kinh nguyệt.

Tương tác thuốc

Rifampicin làm giảm hoạt tính estrogen khi dùng đồng thời với estrogen do cảm ứng enzym microsom của gan. Tác dụng tương tự có thể xảy ra với các thuốc cảm ứng enzym microsom gan khác (barbiturat, carbamazepin, phenylbutazon, phenytoin và primidon).

Estrogen có thể tăng cường tác dụng chống viêm của hydrocortison và có thể làm giảm chuyển hóa corticosteroid ở gan và/hoặc làm thay đổi protein gắn corticosteroid huyết thanh. Phải điều chỉnh liều corticosteroid khi bắt đầu dùng estrogen hoặc phải ngừng corticosteroid.

Estrogen có thể làm giảm tác dụng thuốc uống chống đông máu và có thể cần tăng liều thuốc chống đông máu.

Thuốc chống co giật kích hoạt enzym, làm giảm tác dụng của estrogen. Cần theo dõi lâm sàng và nếu cần thì phải điều chỉnh liều hormon trong và sau khi ngừng dùng thuốc chống co giật.

Oxcarbazepin có thể làm giảm tác dụng của estrogen do làm tăng chuyển hóa estrogen tại gan. Cần theo dõi lâm sàng và nếu cần thì phải điều chỉnh liều hormon trong và sau khi ngừng dùng oxcarbazepin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, ở nhiệt độ 15 - 30 °C .

Bảo quản kem bôi ở nhiệt độ < 30 °C.

Bảo quản viên đặt âm đạo ở nhiệt độ 15 - 25 °C.

Tương kỵ

Các thuốc dùng tại chỗ ở âm đạo có thể làm mất tác dụng của thuốc ngừa thai diệt tinh trùng.

Quá liều và xử trí

Quá liều cấp tính với một lượng lớn estrogen đã được thông báo ở trẻ em nhưng hầu như không gây độc, trừ buồn nôn và nôn. Quá liều estrogen có thể gây buồn nôn và ở phụ nữ có thể gặp chảy máu khi ngừng thuốc.

Xử trí: Rửa âm đạo (nếu dùng thuốc theo đường bôi âm đạo), rửa dạ dày (nếu dùng theo đường uống).

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Ovestin; Ovestin Pessaries; Vacidox.

ESTROGEN LIÊN HỢP

Tên chung quốc tế: Conjugated estrogens.

Mã ATC: G03CA57.

Loại thuốc: Estrogen.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên 0,625 mg, 1,25 mg.

Bột tiêm 25 mg/lọ cùng với dung môi 5 ml.

Estrogen liên hợp USP (Biệt dược Premarin): Viên 0,3 mg, 0,45 mg, 0,625 mg, 0,9 mg, 1,25 mg. Thuốc tiêm 25 mg.

Estrogen liên hợp A, tổng hợp (Biệt dược Ceneston): Viên bọc 0,3 mg, 0,45 mg, 0,625 mg.

Estrogen liên hợp B, tổng hợp: Viên 0,3 mg, 0,45 mg, 0,625 mg, 1,25 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Estrogen liên hợp là 1 hỗn hợp natri estron sulfat và natri equilin sulfat, lấy hoàn toàn hoặc 1 phần từ nước tiểu ngựa hoặc được tổng hợp từ estron và equilin. Estrogen liên hợp chứa các chất estrogen khác thuộc loại do ngựa cái có thai bài tiết. Thuốc chứa 52,5 đến 61,5% natri estron sulfat và 22,5 đến 30,5% natri equilin sulfat. Estrogen liên hợp có tác dụng và được sử dụng như estradiol và estron.

Estrogen cần thiết cho sự phát triển các cơ quan sinh dục nữ và các đặc tính sinh dục phụ của phụ nữ. Chúng kích thích sự tăng trưởng và phát triển cơ và nội mạc tử cung. Estrogen cũng có ảnh hưởng đến mật độ xương bằng cách làm tăng sự lắng đọng calci. Liệu pháp estrogen được sử dụng theo chu kỳ hoặc liên tục chủ yếu cho liệu pháp tránh thai và để giảm nhẹ các triệu chứng mãn kinh. Nếu phải dùng dài ngày cho các triệu chứng mãn kinh ở người còn tử cung thì thường phải thêm progestogen để phòng ngừa sự tăng sản của màng trong tử cung và khả năng chuyển biến thành ung thư. Những nghiên cứu quan sát trước đây cho thấy liệu pháp thay thế estrogen (ERT) hoặc liệu pháp phối hợp estrogen/progestin (liệu pháp thay thế hormon, HRT) có lợi ích về tim mạch cho phụ nữ sau mãn kinh. Tuy nhiên kết quả của nghiên cứu HERS (Heart and estrogen/progestin replacement study) cho thấy liệu pháp thay

thể hormon không làm giảm tỷ lệ bệnh tim mạch. Hiện nay Hội tim Hoa Kỳ (AHA), Cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) và các nhà sản xuất khuyến cáo không dùng liệu pháp thay thế hormon để phòng bệnh tim cho phụ nữ khỏe mạnh (dự phòng tiên phát) hoặc dự phòng cho phụ nữ đã có bệnh tim trước đó (dự phòng thứ phát).

Estrogen cũng có thể giúp dự phòng loãng xương sau mãn kinh nhưng những thuốc có tác dụng đặc hiệu trên chuyên hóa xương (alendronat, raloxifen) hiện nay được ưa dùng hơn cho chỉ định này. Estrogen liên hợp hòa tan trong nước và được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Thuốc chuyên hóa chủ yếu ở gan, một số chất chuyên hóa trở lại tuần hoàn ruột - gan rồi bài tiết qua thận.

Chỉ định

Estrogen liên hợp được chỉ định để:

Điều trị các triệu chứng rối loạn vận mạch (bốc hỏa), viêm âm đạo, xơ teo âm hộ, bệnh ngứa âm hộ - âm đạo một phần do thiếu estrogen ở phụ nữ mãn kinh.

Suy buồng trứng tiền phát hoặc giảm năng tuyến sinh dục nữ.

Chảy máu âm đạo bất thường do mất cân bằng nội tiết.

Dự phòng loãng xương sau mãn kinh ở những phụ nữ có nguy cơ gãy xương cao mà không dung nạp hoặc chống chỉ định với các thuốc và biện pháp phòng chống loãng xương khác.

Điều trị tạm thời ung thư tuyến tiền liệt (không mô được và đang tiến triển).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với estrogen.

Nghi ngờ hoặc rõ ràng mang thai.

Nghi ngờ hoặc rõ ràng bị ung thư phụ thuộc estrogen (thí dụ ung thư nội mạc tử cung).

Có tiền sử viêm tắc tĩnh mạch, huyết khối hoặc bệnh huyết khối nghẽn mạch liên quan đến dùng estrogen trước đó.

Nghi ngờ hoặc rõ ràng bị ung thư vú.

Chảy máu âm đạo bất thường và chưa rõ nguyên nhân.

Thận trọng

Trước khi bắt đầu liệu pháp estrogen, người bệnh phải được thăm khám và hỏi tiền sử gia đình kỹ lưỡng và sau đó định kỳ khám lại. Thông thường estrogen không được dùng quá một năm nếu không có thầy thuốc khám lại. Khám thực thể phải đặc biệt chú ý đến huyết áp, vú, các cơ quan ở bụng và tiêu khung, làm phiến đồ Papanicolaou.

Vì biến chứng huyết khối nghẽn mạch có nguy cơ gia tăng ở thời kỳ hậu phẫu trong thời gian dùng liệu pháp estrogen, nên ngừng estrogen mỗi khi có thể, ít nhất 4 tuần trước một phẫu thuật có nguy cơ gia tăng huyết khối nghẽn mạch hoặc phải nằm bất động lâu.

Phải dùng thận trọng estrogen ở người có tổn thương thận hoặc gan hoặc bệnh xương chuyển hóa kết hợp tăng calci máu, các bệnh về nội tiết (đái tháo đường, Basedow).

Phải dùng thận trọng ở những người bệnh trong tình trạng có thể nặng lên do giữ dịch lại trong cơ thể (ví dụ đau nửa đầu, suy tim, suy thận hoặc suy gan).

Người có bệnh sỏi thận phải được theo dõi cẩn thận trong thời gian dùng liệu pháp estrogen.

Thời kỳ mang thai

Estrogen có thể gây độc nặng cho thai khi dùng cho người mang thai. Thuốc không được dùng khi mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Dùng estrogen cho người cho con bú làm giảm lượng và chất của sữa. Phải quyết định, hoặc ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng thuốc, cẩn cứ vào nhu cầu điều trị.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn của estrogen phụ thuộc vào liều dùng. Đa số các ADR nghiêm trọng của liệu pháp estrogen xuất hiện đầu tiên từ các nghiên cứu trước đây với các thuốc uống tránh thai chứa estrogen liều cao hơn các loại hiện đang dùng hoặc thuốc điều trị thay thế hormon cho phụ nữ mãn kinh.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, trướng bụng, co cứng cơ bụng, ỉa chảy.

Da: Rám da.

Toàn thân: Tăng cân quá mức hoặc giữ dịch lại trong cơ thể.

Tiết niệu sinh dục: Thay đổi kinh nguyệt, mất kinh (trong khi dùng) hoặc vô kinh (sau khi dùng), thống kinh, hội chứng giống tiền kinh, viêm âm đạo do nấm *Candida*.

Thần kinh: Đau đầu, đau nửa đầu, thay đổi tình dục.

Mắt: Không dung nạp kính sát tròng. Rối loạn thị lực.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Da: Rám lông hoặc rụng tóc.

Thần kinh: Trầm cảm, chóng mặt, múa giật.

Nội tiết chuyên hóa: Giảm dung nạp glucose, tăng nồng độ triglycerid huyết thanh, thiếu hụt folat.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tim mạch: Tăng huyết áp, bệnh huyết khối nghẽn mạch, tăng đông máu.

Vàng da út mật, u gan, test chúc năng gan thay đổi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Buồn nôn và nôn là một phản ứng đầu tiên của liệu pháp estrogen ở một số phụ nữ, nhưng tác dụng này có thể hết sau một thời gian và có thể giảm thiểu bằng cách uống estrogen cùng thức ăn hoặc ngay trước khi đi ngủ.

Vú có thể căng đau, nhưng đôi khi triệu chứng này giảm khi giảm liều.

Nếu tăng huyết áp hoặc có bất cứ một triệu chứng nào của bệnh huyết khối nghẽn mạch, vàng da út mật, trầm cảm nặng hoặc đau nửa đầu dai dẳng nghiêm trọng hoặc tái phát, phải ngừng estrogen. Có thể cần phải bổ sung acid folic nếu có thiếu hụt folat.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị các triệu chứng tiền mãn kinh và mãn kinh, bao gồm dự phòng loãng xương tuổi mãn kinh: 0,3 đến 1,25 mg uống hàng ngày, liên tục hoặc theo chu kỳ (nghĩa là 3 tuần uống và 1 tuần nghỉ thuốc). Ở phụ nữ còn tử cung, estrogen liên hợp dùng phối hợp thêm với progestogen như một phần của chu kỳ (xem estradiol và estron).

Liều pháp tại chỗ âm đạo để điều trị viêm teo âm đạo do mãn kinh: 0,5 - 2 g kem 0,0625% hàng ngày/trong 3 tuần của chu kỳ 4 tuần. Nếu dùng lâu ở nữ còn tử cung cần cho progestogen theo chu kỳ.

Suy buồng trứng tiền phát hoặc cắt bỏ buồng trứng: 1,25 mg uống hàng ngày theo chu kỳ, và giảm năng tuyến sinh dục nữ: 2,5 mg đến 7,5 mg uống hàng ngày theo chu kỳ.

Chảy máu tử cung bất thường: 25 mg tiêm tĩnh mạch chậm. Nếu cần, tiêm lặp lại sau 6 đến 12 giờ. Cũng có thể tiêm bắp.

Ung thư tuyến tiền liệt: 1,25 mg đến 2,5 mg, mỗi ngày 3 lần. Cần thận trọng đối với người có tiền sử nhồi máu cơ tim.

Tương tác thuốc

Rifampicin làm giảm hoạt tính estrogen khi dùng đồng thời với estrogen do cảm ứng enzym microsomal của gan. Tác dụng tương tự có thể xảy ra với các thuốc cảm ứng enzym microsomal của gan khác (barbiturat, carbamazepin, phenylbutazon, phenytoin và primidon). Estrogen có thể tăng cường tác dụng chống viêm của hydrocortison và có thể giảm chuyển hóa corticosteroid ở gan và/hoặc làm thay

đồi protein gắn corticosteroid huyết thanh. Phải điều chỉnh liều corticosteroid khi bắt đầu dùng estrogen hoặc phải ngừng corticosteroid.

Estrogen có thể làm giảm tác dụng thuốc uống chống đông máu, do đó có khi cần phải tăng liều lượng thuốc chống đông.

Độ ổn định và bảo quản

Đối với thuốc bột tiêm, trước khi pha, bảo quản ở nhiệt độ từ 2 - 8 °C, trừ khi nhà sản xuất có chỉ dẫn khác. Khi bảo quản ở nhiệt độ từ 2 - 8 °C, dung dịch đã pha giữ được hiệu lực trong khoảng 60 ngày. Không được dùng, nếu thấy dung dịch thâm màu hoặc có kết tủa.

Tương kỵ

Dung dịch đã pha tương hợp với dung dịch muối natri clorid 0,9%, dextrose 5% và đường nghịch chuyển; tương kỵ với dung dịch có pH acid, như protein hydrolysat hoặc acid ascorbic.

Quá liều và xử trí

Quá liều cấp tính với một lượng lớn estrogen đã được thông báo ở trẻ em nhưng hầu như không gây độc, trừ buồn nôn và nôn. Quá liều estrogen có thể gây buồn nôn và ở phụ nữ có thể thấy chảy máu khi ngừng thuốc.

ESTRON

Tên chung quốc tế: Estrone.

Mã ATC: G03CA07, G03CC04.
(Folliculin)

Loại thuốc: Estrogen.

Dạng thuốc và hàm lượng

Estron: Hỗn dịch tiêm: 2 mg/ml, 5 mg/ml.

Estropipat: Dạng uống: Viên 0,75 mg, tương đương 0,625 mg estron natri sulfat. Viên 1,5 mg, tương đương 1,25 mg estron natri sulfat. Viên 3 mg, tương đương 2,5 mg estron natri sulfat.

Dạng kem bôi âm đạo: 1,5 mg/g.

Được lý và cơ chế tác dụng

Estron là estrogen tự nhiên, có tác dụng kém estradiol nhưng mạnh hơn estriol. Estron ura mõ khuếch tán thụ động qua màng tế bào, và gắn vào một thụ thể ở nhân để điều hòa sự phiên mã các gen đích. Thụ thể estrogen có ở đường sinh sản nữ và ở cả một số mô của nam. Thụ thể estrogen ở tất cả các mô được mã hóa bằng một gen duy nhất.

Estrogen chịu trách nhiệm về sự tăng trưởng và phát triển bình thường của cơ quan sinh dục nữ và duy trì các đặc tính sinh dục phụ. Estrogen làm tăng sinh nội mạc tử cung trong vòng kinh (có phóng noãn), trong khi đó progesteron ức chế quá trình này. Ngoài các tác dụng sinh lý đó, estrogen có nhiều tác dụng chuyển hóa.

Tác dụng chủ yếu của estrogen là ngăn cản tiêu xương, tác động đến tăng trưởng xương, làm cốt hóa sụn liên hợp ở các đầu xương dài ở trẻ gái và duy trì khối xương ở nữ sau mãn kinh. Estrogen có thể đóng góp vào duy trì một cân bằng dương về calci, bằng cách tăng nồng độ cytochrome P₄₅₀ hydroxylase để chuyển đổi vitamin D thành dạng hoạt động, chất 1,25-dihydroxycholecalciferol ở thận. Estrogen cũng (có thể) giữ muối và nước trong cơ thể.

Tác dụng quan trọng hơn của estrogen đối với chuyển hóa lipid là làm tăng nồng độ lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) và giảm lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL). Tuy nhiên, làm triglycerid hơi tăng. Các thay đổi đó trong lipoprotein huyết thanh có thể giải thích một phần nguy cơ tim mạch giảm rõ ràng ở nữ sau mãn kinh dùng liệu pháp thay thế estrogen. Estrogen làm biến đổi thành phần

mật, bằng cách tăng tiết cholesterol và giảm tiết acid mật. Điều này làm tăng tạo sỏi mật ở một số nữ dùng estrogen.

Estrogen dường như không có tác dụng mạnh đến chuyển hóa carbonhydrat, nhưng có tác dụng đến nhiều loại protein huyết thanh, đặc biệt các loại tham gia vào các chuỗi phản ứng đông máu và gắn hormon. Thông thường, estrogen có khuynh hướng làm tăng nồng độ các globulin gắn hormon trong huyết tương, các globulin này gắn với cả androgen và estrogen. Với liều sinh lý hoặc liều điều trị thông thường, tác dụng của estrogen đến đông máu hiện nay chưa rõ ràng.

Dược động học

Estron có dạng uống, tiêm hoặc bôi tại chỗ. Do tính chất ura mõ của estron, với dạng bào chế thích hợp, hấp thu thuốc thường tốt. Estron chuyển hóa chủ yếu ở gan; thận, tuyến sinh dục và ở mức độ nào đó tại mô cơ. Nửa đời trong huyết tương tính theo phút. Estron phân bố hầu như khắp các mô trong cơ thể. Nồng độ cao nhất của estron có thể thấy ở các lớp mõ trong cơ thể. 50 đến 80% estron gắn với protein huyết tương, chủ yếu vào globulin gắn steroid sinh dục (SSBG) và ở một mức độ ít hơn, vào albumin huyết thanh. Estron chuyển thành estriol, một chất chuyển hóa chủ yếu trong nước tiểu, bằng phản ứng 16-alpha-hydroxy hóa và 17-keto khử. Nhiều chất liên hợp sulfat và glucuronid cũng bài tiết vào nước tiểu. Một lượng lớn estrogen tự do cũng phân bố vào mật, được tái hấp thu từ đường tiêu hóa và trở lại gan để bị thoái hóa thêm ở đó. Estrogen và các chất chuyển hóa được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu; tuy vậy, một lượng nhỏ được bài tiết qua phân.

Chỉ định

Estron được sử dụng đơn độc (đối với nữ mãn kinh đã cắt bỏ tử cung hoặc không thể dung nạp được progestin hoặc có nguy cơ cao mắc bệnh tim mạch) hoặc phối hợp với một progestin, chất medroxyprogesteron acetat (đối với nữ mãn kinh còn tử cung) làm liệu pháp thay thế hormon sau mãn kinh để: Phòng loãng xương (estrogen hiệu quả nhất nếu điều trị được bắt đầu trước khi bị tiêu xương nhiều và đòi hỏi phải dùng liên tục, cùng với một chế độ ăn và một lượng calci đưa vào thích hợp và luyện tập).

Điều trị các triệu chứng rối loạn vận mạch, viêm âm đạo, xơ teo âm hộ, bệnh ngứa một phần do thiếu estrogen.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với estrogen.

Người bệnh nghi ngờ mang thai hoặc mang thai rõ ràng.

Người bệnh nghi ngờ hoặc rõ ràng bị ung thư phụ thuộc estrogen. Người bệnh có tiền sử viêm tắc tĩnh mạch, huyệt khói hoặc bệnh huyệt khói nghẽn mạch liên quan đến dùng estrogen trước đó.

Người bệnh nghi ngờ hoặc rõ ràng bị carcinom vú.

Chảy máu âm đạo bất thường và chưa rõ nguyên nhân.

Thận trọng

Trước khi bắt đầu liệu pháp estrogen, người bệnh phải được thăm khám, hỏi tiền sử gia đình kỹ lưỡng và sau đó định kỳ khám lại. Việc sử dụng estrogen để điều trị rối loạn do mãn kinh phải được cân nhắc theo từng trường hợp cụ thể, xét đến mức độ rối loạn, điều kiện, nguy cơ của từng người bệnh.

Thông thường không được kê đơn estrogen quá một năm nếu không được thầy thuốc khám lại. Khám thực thể phải đặc biệt chú ý đến huyết áp, vú, các cơ quan ở bụng và tiêu khung và làm phiến đồ Papanicolaou.

Vì biến chứng huyết khói tắc mạch có nguy cơ gia tăng ở thời kỳ hậu phẫu trong thời gian dùng liệu pháp estrogen, nên ngừng estrogen mỗi khi có thể, ít nhất 4 tuần trước một phẫu thuật có nguy cơ gia tăng huyết khói tắc mạch hoặc phải nằm bất động kéo dài. Phải dùng estrogen thận trọng ở người bị suy chức năng thận hoặc gan hoặc mắc bệnh rối loạn chuyển hóa xương có tăng calci huyết.

Phải dùng estrogen thận trọng ở người mắc một số bệnh có thể nặng lên do giữ dịch lại trong cơ thể (thí dụ đau nửa đầu, suy tim, suy thận hoặc gan).

Người có bệnh sỏi trâm cảm phải được theo dõi cẩn thận trong thời gian dùng liệu pháp estrogen.

Thời kỳ mang thai

Estron có thể gây độc nặng cho thai nhi khi dùng cho người mang thai. Thuốc không được dùng khi mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Dùng estrogen ở người cho con bú làm giảm số lượng và chất lượng của sữa tiết ra. Phải quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng thuốc, tùy thuộc vào tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn của estrogen phụ thuộc vào liều. Đa số các ADR nghiêm trọng của liệu pháp estrogen xuất hiện đầu tiên từ các nghiên cứu trước đây với các thuốc uống tránh thai chứa liều estrogen cao hơn liều estrogen hiện đang dùng để uống tránh thai hoặc thuốc dùng thay thế hormon cho nữ sau mãn kinh.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, chướng bụng, co cứng cơ bụng, ỉa chảy.

Da: Rám da.

Tim mạch: Tăng cân quá mức hoặc giữ dịch lại trong cơ thể.

Tiết niệu sinh dục: Thay đổi kinh nguyệt, mất kinh (trong khi dùng hoặc vô kinh (sau khi dùng), thống kinh, hội chứng giống tiền kinh, viêm âm đạo do nấm *Candida*.

Thần kinh: Đau đầu, đau nửa đầu, thay đổi dục tình.

Mắt: Không dung nạp kính sát trùng. Rối loạn thị lực.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Da: Rám lông.

Thần kinh: Trầm cảm, chóng mặt, múa giật.

Nội tiết chuyển hóa: Giảm dung nạp glucose, tăng nồng độ triglycerid huyết thanh, thiếu hụt folat.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tim mạch: Tăng huyết áp, bệnh huyết khối tắc mạch, tăng đông máu.

Gan: Vàng da ứ mật, ứ gan, test chức năng gan thay đổi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Buồn nôn và nôn là phản ứng đầu tiên của liệu pháp estrogen ở một số phụ nữ, nhưng tác dụng này có thể hết với thời gian và có thể giảm thiểu bằng cách uống estrogen cùng thức ăn hoặc ngay trước khi đi ngủ.

Vú có thể căng đau và phù, nhưng đôi khi triệu chứng này giảm khi giảm liều.

Nếu tăng huyết áp hoặc có bất cứ một triệu chứng nào của bệnh huyết khối tắc mạch, vàng da ứ mật, trầm cảm nặng hoặc đau nửa đầu dai dẳng nghiêm trọng hoặc tái phát, phải ngừng estrogen.

Có thể cần bổ sung acid folic nếu có thiếu hụt folat.

Liều lượng và cách dùng

Các estrogen có thể được dùng theo đường uống, tiêm, đặt âm đạo hoặc bôi tại chỗ.

Cách dùng:

Estron tiêm bắp. Estropipat là estron sulfat ổn định bằng piperazin trợ được uống hoặc bôi vào âm đạo.

Liều lượng estron hoặc estropipat tùy thuộc bệnh điều trị, dung nạp và đáp ứng điều trị của từng người bệnh. Để giảm thiểu nguy cơ do ADR, nên dùng liều thấp nhất có hiệu lực. Khi có chỉ định liệu pháp estrogen ngắn ngày, phải ngừng điều trị càng sớm càng tốt, cố gắng giảm liều hoặc ngừng thuốc từng đợt 3 - 6 tháng.

Liệu pháp estrogen thường dùng theo chu kỳ nhưng cũng có thể

dùng liên tục hàng ngày. Đối với người còn tử cung nguyên vẹn, dùng progestin liên tục hàng ngày hoặc hàng tháng (tối thiểu 10 - 12 ngày) để làm bong nội mạc tử cung và giảm nguy cơ ung thư nội mạc tử cung; dùng progestin hàng quý (14 ngày progestin, cách 3 tháng 1 lần) cũng có hiệu quả.

Liều lượng: Liều pháp thay thế hormon sau mãn kinh:

Estron (khi liệu pháp uống hoặc bôi âm đạo không cho đáp ứng mong muốn hoặc kém dung nạp hoặc khi không tuân thủ được): 0,1 - 0,5 mg, 2 - 3 lần/tuần.

Estropipat:

Uống: Dùng liều thấp nhất có hiệu quả trong phạm vi 0,625 - 5 mg/ngày, liên tục hoặc theo chu kỳ 21 - 25 ngày/tháng.

Bôi âm đạo: 3 - 6 mg/ngày.

Tương tác thuốc

Rifampicin làm giảm hoạt tính estrogen, khi dùng đồng thời với estrogen, do cầm úng enzym ở microsom gan. Tác dụng tương tự có thể xảy ra với các thuốc cầm úng enzym ở microsom gan khác (barbiturat, carbamazepin, phenylbutazon, phenytoin và primidon). Estrogen có thể tăng cường tác dụng chống viêm của hydrocortison và có thể giảm chuyển hóa corticosteroid ở gan và/hoặc làm thay đổi tỷ lệ gắn corticosteroid vào protein huyết thanh. Phải điều chỉnh liều corticosteroid khi bắt đầu dùng estrogen hoặc phải ngừng dùng corticosteroid.

Estrogen có thể làm giảm tác dụng thuốc uống chống đông máu và có thể cần phải tăng liều thuốc chống đông máu.

Thuốc chống co giật kích hoạt enzym làm giảm tác dụng của estrogen. Cần theo dõi lâm sàng và nếu cần thì phải điều chỉnh liều hormon trong và sau khi ngừng dùng thuốc chống co giật.

Oxcarbazepin có thể làm giảm tác dụng của estrogen do làm tăng chuyển hóa estrogen tại gan. Cần theo dõi lâm sàng và nếu cần thì phải điều chỉnh liều hormon trong và sau khi ngừng dùng oxcarbazepin.

Độ ổn định và bảo quản

Hỗn dịch estron tiêm và viên estropipat phải bảo quản trong lọ kín, ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Tránh để đông lạnh hỗn dịch estron tiêm.

Tương kỵ

Các thuốc dùng tại chỗ ở âm đạo có thể làm mất tác dụng của thuốc ngừa thai diệt tinh trùng.

Quá liều và xử trí

Quá liều cấp tính với một lượng lớn đã được thông báo ở trẻ em nhưng hầu như không gây độc, trừ buồn nôn và nôn. Quá liều estrogen có thể gây buồn nôn và ở phụ nữ có thể chảy máu khi ngừng thuốc.

ETAMSYLAT

Tên chung quốc tế: Etamsylate.

Mã ATC: B02BX01.

Loại thuốc: Thuốc cầm máu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 250 mg, 500 mg.

Ống tiêm: 250 mg/2 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Etamsylat là một thuốc cầm máu. Thuốc duy trì sự ổn định của thành mao mạch và hiệu chỉnh sự kết dính khác thường của tiểu cầu. Etamsylat được dùng để phòng và xử trí chảy máu ở các mạch máu nhỏ.

Dược động học

Đường uống: Etamsylat được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Sau

khi uống 500 mg, đỉnh nồng độ trong huyết tương đạt 15 microgam/ml sau 4 giờ. Nửa đời thải trừ khoảng 8 giờ.

Đường tiêm: 1 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp 500 mg etamsylat, nồng độ trong huyết tương đạt được là 30 microgam/ml. Nửa đời trong huyết tương khi tiêm tĩnh mạch là 1,9 giờ và tiêm bắp là 2,1 giờ.

Liên kết với protein trong huyết tương vào khoảng 95%.

Etamsylat được thải trừ chủ yếu ở dạng không biến đổi qua đường nước tiểu (> 80%).

Etamsylat phân bố được vào sữa mẹ.

Chỉ định

Điều trị ngăn chặn mất máu trong chứng đa kinh, nhưng hiện nay không còn được khuyến cáo vì ít hiệu quả hơn các điều trị khác (acid mefanamic, acid tranexamic).

Phòng và giảm mất máu do phẫu thuật.

Phòng và điều trị xuất huyết quanh hoặc trong não thất ở trẻ sơ sinh cân nặng rất thấp (dưới 1 500 g).

Chống chỉ định

Rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp.

Mẫn cảm với etamsylat hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Thận trọng khi dùng etamsylat cho người đang hoặc đã có tiền sử viêm tắc tĩnh mạch (như đột quỵ, nghẽn động mạch phổi, nghẽn tĩnh mạch sâu) vì có liên quan với sự tăng tỷ lệ huyết khối tĩnh mạch sâu ở người bệnh phẫu thuật âm đạo.

Thận trọng với bệnh nhân hen, dị ứng hoặc có tiền sử phản ứng dị ứng với thuốc do các chế phẩm etamsylat có chứa natri sulfit có thể gây hoặc làm nặng thêm phản ứng kiêu phản vệ.

Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân suy thận do thuốc thải trừ hầu hết qua thận ở dạng không đổi.

Thời kỳ mang thai

Không có dữ liệu.

Thời kỳ cho con bú

Không nên dùng cho phụ nữ đang trong thời kỳ cho con bú vì thuốc phân bố được qua sữa mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Buồn nôn, nôn, ợ chancy, sốt, đau đầu, ban da.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tăng tỷ lệ huyết khối tĩnh mạch sâu ở người bệnh phẫu thuật âm đạo, hạ huyết áp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Dau đầu, ban: Giảm liều

Rối loạn tiêu hóa: Uống etamsylat sau khi ăn.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị ngăn chặn mất máu trong chứng đa kinh: Uống 500 mg/lần × 4 lần/ngày, trong thời gian kinh nguyệt.

Phòng và điều trị xuất huyết quanh hoặc trong não thất ở trẻ sơ sinh cân nặng rất thấp: Tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp 12,5 mg/kg thể trọng trong vòng 1 giờ sau khi sinh, sau đó cứ 6 giờ lặp lại 1 lần trong vòng 4 ngày cho tới tổng liều 200 mg/kg.

Kiểm soát chảy máu sau khi mổ: Có thể uống hoặc tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch với liều cho người lớn là 250 đến 500 mg. Liều này có thể lặp lại sau 4 - 6 giờ, khi cần.

Đối với cấp cứu: Tiêm bắp hay tiêm tĩnh mạch 500 - 750 mg một lần, 3 lần trong 1 ngày.

Điều trị trước khi phẫu thuật: Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 500 mg 1 giờ trước khi mổ.

Điều trị hậu phẫu: Tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp 250 mg mỗi lần, 2 lần trong 1 ngày.

Trẻ em dùng 1/2 liều người lớn.

Chú ý: Có thể hòa tan dung dịch tiêm trong 1 cốc nước để uống, cũng có thể dùng để băng bó cầm máu tại chỗ.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong đồ đựng kín và tránh ánh sáng.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Cyclonamine; Dicynone; Ospolot.

ETHAMBUTOL

Tên chung quốc tế: Ethambutol.

Mã ATC: J04AK02.

Loại thuốc: Thuốc chống lao.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 100 mg và 400 mg ethambutol hydrochlorid.

Viên nén hỗn hợp ethambutol hydrochlorid 400 mg phối hợp với rifampicin, isoniazid; hoặc phối hợp ethambutol, rifampicin, isoniazid, pyrazinamid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ethambutol là một thuốc chống lao tổng hợp thuộc nhóm thuốc hàng đầu, có tác dụng kìm khuẩn. Ethambutol có tính đặc hiệu cao và chỉ có tác dụng đối với các chủng thuộc họ *Mycobacteria*. Gần như tất cả các chủng *Mycobacterium tuberculosis*, *M. kansasii* và một số chủng *M. avium* đều nhạy cảm với ethambutol. Thuốc cũng ức chế sự phát triển của hầu hết các chủng vi khuẩn lao kháng isoniazid và streptomycin. Nồng độ ức chế tối thiểu *in vitro* đối với các *Mycobacteria* nhạy cảm từ 1 - 8 microgam/ml, tùy theo môi trường nuôi cấy. Vi khuẩn lao kháng thuốc phát triển rất nhanh, nếu dùng ethambutol đơn độc. Vì vậy, không bao giờ được dùng ethambutol đơn độc để điều trị bệnh lao mà phải dùng phối hợp với các thuốc chống lao khác theo hướng dẫn điều trị của Tổ chức y tế thế giới.

Cơ chế tác dụng của ethambutol chưa được biết thật đầy đủ, nhưng cơ chế được biết là ức chế tổng hợp một vài chất chuyển hóa của vi khuẩn lao gây rối loạn chuyển hóa tế bào (đặc biệt ức chế tổng hợp arabinogalactan là chất cơ bản tạo ra thành tế bào vi khuẩn lao), làm cản trở sự nhân lên và làm chết vi khuẩn lao. Ethambutol chỉ có tác dụng ở thời điểm tế bào của vi khuẩn lao đang phân chia.

Dược động học

Ethambutol được hấp thu nhanh (75 - 80%) qua đường tiêu hóa. Sự hấp thu ethambutol không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Sau khi uống liều đơn 25 mg/kg thể trọng được 2 - 4 giờ, nồng độ đỉnh trong huyết thanh là 2 - 5 microgam/ml và sau 24 giờ không còn phát hiện được nồng độ thuốc trong huyết thanh. Ở người bệnh suy thận, nồng độ thuốc trong huyết thanh có thể cao hơn và có tích lũy. Thuốc phân bố vào phần lớn các mô và dịch cơ thể, nồng độ cao nhất ở hông cầu, phổi, thận và nước bọt; nồng độ thấp hơn ở dịch màng bụng, dịch màng phổi, não và dịch não tủy. Ở người bị viêm màng não uống liều ethambutol 25 mg/kg có nồng độ đỉnh trong dịch não tủy dao động từ 0,15 - 2,0 microgam/ml. Ethambutol qua nhau thai vào máu dây rốn và nước ối, thuốc còn vào sữa mẹ với nồng độ xấp xỉ nồng độ thuốc trong huyết tương. Thể tích phân bố

Vd = 1,6 lít/kg. Nửa đời thải trừ của thuốc sau khi uống là 3 - 4 giờ, kéo dài hơn ở người bệnh có rối loạn chức năng thận hoặc rối loạn chức năng gan và có thể kéo dài đến 8 giờ nếu suy thận. Ethambutol chuyển hóa một phần ở gan bằng quá trình hydroxyl hóa, tạo thành dẫn chất aldehyd và acid dicarboxylic. Ethambutol thải trừ qua nước tiểu tới 80% trong vòng 24 giờ (khoảng 50% ở dạng không chuyển hóa và 15% ở dạng chuyển hóa không có hoạt tính). Khoảng 20 - 22% liều uống được bài tiết qua phân dưới dạng không chuyển hóa. Loại trừ được ethambutol bằng thâm phân phúc mạc và ở mức độ ít hơn bằng thâm phân thận nhân tạo.

Chỉ định

Ethambutol được dùng phối hợp với các thuốc chống lao khác để điều trị bệnh lao (lao phổi và ngoài phổi) thể hoạt động và lao phổi kháng thuốc.

Nhiễm trùng phức hợp *Mycobacterium avium*, MAC.

Chống chỉ định

Viêm dây thần kinh thị giác, có tiền sử quá mẫn với ethambutol. Theo nhà sản xuất, không dùng cho trẻ em dưới 13 tuổi.

Thận trọng

Với người bệnh giảm chức năng thận phải giảm liều, dựa vào nồng độ ethambutol trong huyết thanh. Nên đánh giá chức năng thận trước khi điều trị, nếu độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút nên theo dõi nồng độ ethambutol huyết tương trong quá trình điều trị.

Thận trọng khi điều trị ethambutol với người có bệnh ở mắt (như đục thủy tinh thể, các tình trạng tái phát viêm mắt, bệnh lý võng mạc do đái tháo đường), người già và trẻ em, nhất là trẻ em dưới 6 tuổi vì khó phát hiện và đánh giá các biến đổi về chức năng thị giác. Theo khuyến cáo của nhà sản xuất, không dùng cho trẻ em dưới 13 tuổi. CDC và ATS khuyến cáo sử dụng ethambutol thận trọng với trẻ em, chỉ dùng khi chắc chắn hoặc nghi ngờ chủng vi khuẩn lao kháng isoniazid hoặc rifampicin, hoặc trẻ có thể lao giống người lớn (thâm nhiễm định phổi, có hang).

Cần kiểm tra thị lực trước khi điều trị và trong quá trình điều trị, kiểm tra hàng tháng đối với những bệnh nhân dùng liều hàng ngày >15 mg/kg thể trọng.

Định kỳ xét nghiệm kiểm tra chức năng thận, gan và huyết học.

Thời kỳ mang thai

Mặc dù ethambutol qua được nhau thai và có thể gây quái thai khi dùng liều cao ở động vật thực nghiệm nhưng cho đến nay chưa có thông báo về nguy cơ dùng thuốc trong thời kỳ mang thai ở người. Tuy nhiên, chỉ chỉ định ethambutol cho phụ nữ mang thai khi xác định được lợi ích dùng thuốc lớn hơn nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Ethambutol vào trong sữa mẹ với nồng độ tương đương nồng độ trong huyết tương, tuy nhiên chưa có báo cáo nào được ghi nhận biểu hiện độc tính ở trẻ bú mẹ điều trị bằng ethambutol. Các nhà sản xuất vẫn khuyến cáo chỉ sử dụng ethambutol cho người mẹ khi đã cân nhắc lợi ích đối với người mẹ và nguy cơ với trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Chưa xác định được tần suất của ADR. Viêm dây thần kinh thị giác là ADR quan trọng nhất (giảm thị lực, hẹp trường nhìn, ám điểm trung tâm hoặc ngoại biên, rối loạn nhận cảm màu sắc), phụ thuộc liều và thời gian điều trị. Chủ yếu gặp ở người bệnh dùng liều hàng ngày ≥ 25 mg/kg và thời gian dùng thuốc từ 2 tháng trở lên. Nếu dùng liều hàng ngày > 35 mg/kg/ngày có tới 18% bệnh nhân biểu hiện độc tính với mắt, nhưng nếu dùng liều 25 mg/kg thể trọng/ngày thì chỉ 5 - 6%, nếu dùng liều 15 mg/kg/ngày thì chỉ có < 1%

gặp ADR. Viêm dây thần kinh thị giác có thể xảy ra ở một bên hoặc cả hai bên mắt, có thể hồi phục hoàn toàn sau khi ngừng thuốc từ vài tuần tới vài tháng, tuy nhiên có những trường hợp hồi phục chậm và có thể mù hoàn toàn.

Các ADR khác (ít gặp, không xác định rõ tần suất thường gặp)

Viêm dây thần kinh ngoại biên, hay gặp ở chân.

Chuyển hóa: Tăng acid uric máu nhất là trong 2 tuần đầu, có thể đau khớp, do làm giảm bài tiết acid uric.

Toàn thân: Đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi, sốt.

Hội chứng da: Ban đỏ, ngứa, viêm da.

Máu: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, chán ăn, đau bụng.

Gan: Viêm gan (hiếm gặp), hay gặp tăng transaminase tạm thời ở thời gian đầu dùng thuốc.

Thận: Viêm thận kẽ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trong thời gian dùng thuốc phải kiểm tra chức năng thị giác của từng bên mắt và cả hai mắt, nếu thấy thay đổi thực sự về thị lực phải dừng thuốc ngay. Khi nhiễm độc thị giác được phát hiện sớm và ngừng ethambutol ngay, các biến đổi về mắt thường hồi phục sau vài tuần hoặc vài tháng, sau đó một số người có thể dùng lại ethambutol mà không ảnh hưởng thị lực. Tùy theo mức độ tổn thương, một số rất ít trường hợp tổn thương thị giác có thể kéo dài đến 1 năm hoặc không hồi phục. Nhưng cũng cần khám mắt cẩn thận để loại trừ tổn thương thị giác do các nguyên nhân khác.

Dùng hydroxocobalamin và cyanocobalamin để điều trị mất thị lực kéo dài có kết quả thất thường.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Phải uống ethambutol một lần duy nhất trong ngày, nếu chia liều uống làm nhiều lần sẽ không đạt nồng độ điều trị trong huyết thanh. Thuốc có thể uống cùng với thức ăn, nếu bị kích ứng đường tiêu hóa. Viên thuốc có thể nghiền thành bột, trộn với nước ép táo; không trộn với các nước ép khác hoặc sirô khác vì không làm mất vị đắng hoặc không ổn định.

Dùng điều trị bệnh lao hoặc nhiễm trùng phức hợp *Mycobacterium avium*, phối hợp với các thuốc chống lao khác theo phác đồ điều trị để tránh phát triển kháng thuốc.

Liều dùng:

Liều thường dùng cho người lớn và trẻ em

Người lớn: Liều hàng ngày đối với bệnh nhân lao mới 15 mg/kg (15 - 20 mg/kg), đối với bệnh nhân lao tái trị 25 mg/kg trong 60 ngày đầu hoặc cho đến khi có kết quả xét nghiệm vi khuẩn lao bằng soi trực tiếp hoặc nuôi cấy trong đờm âm tính thì dùng liều 15 mg/kg/ngày. Liều tối đa 1,6 g/ngày. Liều cách quãng 3 lần/tuần: 30 mg/kg (25 - 35 mg/kg).

Trẻ em: Nhà sản xuất không khuyến cáo điều trị bằng ethambutol cho trẻ em < 13 tuổi, Tổ chức Y tế Thế giới khuyến cáo liều cho trẻ em 20 mg/kg (15 - 25 mg/kg), tối đa 1 g/ngày.

Người bệnh suy thận:

Giảm liều và thay đổi khoảng đura liều tùy theo mức độ suy thận. Một số nhà lâm sàng gợi ý rằng, nếu độ thanh thải creatinin từ 70 - 100 ml/phút thì dùng liều không quá 15 mg/kg/ngày. Nếu độ thanh thải < 70 ml/phút thì liều dùng phải giảm hơn nữa hoặc thay đổi khoảng đura liều. Một số nhà lâm sàng khác lại gợi ý rằng, khoảng cách giữa các liều thường dùng phải cách nhau từ 24 - 36 giờ nếu người bệnh có độ thanh thải creatinin từ 10 - 50 ml/phút, và cách 48 giờ nếu độ thanh thải dưới 10 ml/phút. Nếu thanh thải creatinin < 30 ml/phút nên sử dụng liều 3 lần/tuần.

Tương tác thuốc

Với isoniazid và các thuốc độc thần kinh khác (thí dụ disulfiram, cloroquin, hydralazin...): Dùng đồng thời ethambutol với các thuốc đó có thể tăng nguy cơ độc thần kinh, như viêm dây thần kinh thị giác và ngoại biên.

Với các antacid: Nhôm hydroxyd làm giảm hấp thu ethambutol ở một số người bệnh.

Độ ổn định và bảo quản

Dạng viên nén ethambutol hydrochlorid phải bảo quản tránh ánh sáng, đặc biệt tránh ẩm, đựng trong lọ nút kín ở nhiệt độ từ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Dấu hiệu và triệu chứng: Không thấy dấu hiệu ngộ độc cấp với liều dùng bình thường. Ngộ độc cấp thường xảy ra khi dùng liều cao hơn 10 g với các triệu chứng thường gặp như: buồn nôn, đau bụng, sốt, lú lẫn, ảo giác và các bệnh lý khác của thần kinh thị giác.
Xử trí: Khi ngộ độc ethambutol, phải nhanh chóng rửa dạ dày và tiến hành thẩm phân thận nhân tạo hoặc thẩm phân phúc mạc để giảm nhanh nồng độ thuốc trong máu.

Thông tin qui chế

Ethambutol 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

Axotham-400; Combutol 400; EMB-Fatol; Eubutol; Geofman-Ethambutol; Hamutol-400; Umed-Etham 400.

ETHER MÊ

Tên chung quốc tế: Diethylether, ether.

Mã ATC: N01AA01.

Loại thuốc: Gây mê.

Dạng thuốc và hàm lượng

Ether mê ở dạng chất lỏng không màu thường được đóng chai thủy tinh, nút bần chứa 120 ml. Ether có hàm lượng 96% đến 98% diethylether, còn lại là ethanol và nước, có pha thêm chất chống oxy hóa.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ether là thuốc gây mê toàn thân theo đường thở. Ether cũng có tác dụng giảm đau và giãn cơ. Các thuốc gây mê ngăn cản dẫn truyền tại synap thần kinh (đặc biệt là tại vùng đồi thi) chủ yếu bằng cách ức chế giải phóng chất dẫn truyền thần kinh và ngăn cản tương tác của nó với các thụ thể sau synap. Ether tương đối dễ tan trong máu. Nồng độ ở phế nang sau khi hít vào đạt độ gây mê chậm, nên khởi mê chậm và tỉnh muộn. Nồng độ tối thiểu trong phế nang của ether là 1,92%.

Thuốc phân bố trước hết vào các cơ quan có lưu lượng máu cao (não, tim, gan và thận) và sau đó vào các cơ quan ít được tưới máu hơn (cơ và mờ).

2 - 3% lượng thuốc được chuyển hóa trong gan thành acetaldehyd, alcol, acid acetic và carbon dioxyd. 85 - 90% lượng hít vào vẫn ở dạng ban đầu khi thải qua phổi. Các chất chuyển hóa được thải ra theo nước tiểu.

Chỉ định

Khởi mê và duy trì mê trong phẫu thuật. Ý thức và phản xạ bị mất trong lúc mê sẽ được hồi phục.

Chống chỉ định

Đái tháo đường, suy thận, các bệnh về gan nặng, tăng áp lực dịch não tủy.

Trạng thái sốt (vì có thể gây co giật, đặc biệt ở trẻ em và người đã dùng atropin).

Tăng áp lực nội soi.

Thận trọng

Sử dụng ether cho trẻ em có sốt làm tăng nguy cơ co giật gây tử vong. Nếu bị co giật phải ngừng dùng ngay ether và đắp nước ấm để tránh giảm thân nhiệt của trẻ. Nên tiêm tĩnh mạch diazepam hoặc thiopental liều thấp cho đến khi ngừng cơn co giật.

Ether rất dễ bay hơi và rất dễ cháy. Hỗn hợp hơi ether với oxygen hoặc không khí ở nồng độ nhất định tạo hỗn hợp nổ. Không được dùng ether khi có nguồn lửa hở hoặc dụng cụ điện tạo tia lửa điện.

Thời kỳ mang thai

Chỉ dùng ether trong thời kỳ mang thai khi thật cần.

Trong các thủ thuật sản khoa, chỉ dùng liều thấp (không quá 4%) để tránh đờ tử cung, chảy máu quá mức sau đẻ, suy hô hấp ở trẻ sơ sinh.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Sau phẫu thuật, nôn và buồn nôn (> 50%).

Thường gặp, ADR >1/100

Tim mạch: Lưu lượng tim tăng 20%. Giãn mạch vành. Khi gây mê sâu, tác động lên trung tâm vận mạch, gây giãn mạch dẫn đến tụt huyết áp sâu, giảm lưu lượng thận.

Hô hấp: Kích thích niêm mạc đường hô hấp, gây tiết nhiều đờm rải rác gây biến chứng hô hấp. Thời gian khởi mê kéo dài, nên dễ có các biến chứng nguy hiểm, như co thắt thanh quản, thậm chí ngừng tim. Gây mê sâu gây ức chế hô hấp, gây mê nông có thể có ngừng thở và ho nếu hít vào quá nhanh.

Thần kinh trung ương: Kích thích lúc khởi mê, giãn mạch não, tăng lưu lượng máu não và áp suất nội soi, giảm nhãn áp, giãn đồng tử, tăng bài tiết nước mắt.

Tiêu hóa: Giảm nhu động dạ dày - ruột, làm tăng tiết nước bọt.

Tiết niệu - sinh dục: Giảm dòng máu qua thận và mức lọc cầu thận, nước tiểu bị cô đặc gây albumin niệu. Giảm trương lực tử cung ở người mang thai. Chuyển hóa: Ether kích thích tân tạo glucose và có thể gây tăng đường huyết.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Tăng tiết nước bọt, nên dùng chất chống tiết nước bọt trước đó. Co giật và run sau phẫu thuật.

Tim mạch: Loạn nhịp.

Hô hấp: Giãn phế quản không tăng tiết dịch phế quản.

Thần kinh trung ương: Giật rung, ức chế hành não nếu gây mê sâu. Máu: Thời gian prothrombin có thể kéo dài trong khi thời gian chảy máu bình thường.

Tiêu hóa: Suy giảm nhất thời chức năng gan, và tiết mật. Co bóp lách.

Chuyển hóa: Nghiêm acid chuyển hóa ở trẻ nhỏ và ở người bệnh không chịu được tình trạng tăng lactat.

Liều lượng và cách dùng

Dùng ether cần có bầu bốc hơi phù hợp. Đôi khi khẩn cấp, phải nhỏ giọt thẳng vào mặt nạ có phủ các lớp gạc. Trước đó, nên dùng atropin để giảm tiết nước bọt và dịch phế quản. Nồng độ khí hít vào không quá 15%. Gây mê nhẹ dùng nồng độ 3 - 5%. Gây mê sâu nồng độ tới 10% (nồng độ tối thiểu trong phế nang 1,92%).

Da: Tiếp xúc với ether kéo dài có thể gây hoại tử mô.

Lưu ý: Ở Anh, tiêu chuẩn nghề nghiệp qui định: Hơi ether mức dưới 1 500 mg/m³ không khí (tiếp xúc ngắn ngày) và dưới 1 200 mg/m³ không khí (tiếp xúc dài ngày).

Ether rẻ và độ an toàn rộng, bởi vậy vẫn đóng vai trò quan trọng trong gây mê, nhất là ở các nước nghèo, các vùng mà ngành gây mê chưa phát triển.

Tương tác thuốc

Người bệnh gây mê bằng ether có thể bị loạn nhịp tim nếu dùng adrenalin và noradrenalin trừ khi dùng liều rất thấp. Trẻ em ít nhạy cảm hơn. Tuy nhiên, tác dụng làm tăng loạn nhịp tim của các thuốc cường giao cảm (kể cả adrenalin) của ether không mạnh bằng các thuốc gây mê khác theo đường hô hấp.

Gây mê an toàn hơn nếu ngừng các thuốc chẹn beta trước khi gây mê. Dùng chất kháng muscarin (ví dụ atropin) để giảm hiện tượng tăng tiết nước bọt và tăng tiết ở phế quản, để phòng nhịp tim chậm. Ether làm tăng tác dụng của thuốc chẹn thần kinh - cơ mạnh hơn phần lớn các thuốc gây mê khác. Ether làm tăng tác dụng của các thuốc chẹn thần kinh cơ không khử cực. Ether có thể làm suy giảm cơ tim ở người bệnh đang dùng thuốc chẹn thụ thể beta-adrenergic như propranolol.

Các thuốc làm tăng tác dụng giảm huyết áp của ether: Acetazolamid, amilorid, amitriptylin, atenolol, captopril, clomipramin, clorpromazin, fluphenazin, furosemid, glycerin trinitrat, haloperidol, hydralazin, hydrochlorothiazid, isosorbide dinitrat, methyldopa, natri nitroprussiat, nifedipin, oxytocin, prazosin, spironolacton, timolol, verapamil.

Các thuốc làm tăng nguy cơ loạn nhịp của ether: Amitriptylin, clomipramin, epinephrin, isoprenalin, levodopa, oxytocin, verapamil.

Các thuốc làm tăng tác dụng an thần gây ngủ của ether: Clonazepam, cloral hydrat, diazepam.

Ether làm tăng độc tính của isoniazid đối với gan. Ether làm giảm tác dụng của oxytocin.

Ether có thể gây ra phản ứng quá mẫn khi dùng đồng thời với vancomycin tiêm tĩnh mạch.

Độ ổn định và bảo quản

Ether rất dễ bắt lửa, dễ nổ, dễ bị oxy hóa bởi không khí và ánh sáng, tạo thành peroxyd. Phải bảo quản trong lọ kín, nơi khô ráo, ở nhiệt độ 8 - 15 °C, tránh ánh sáng. Phần còn lại sau khi dùng thừa có thể bị hỏng rất nhanh.

Ether làm tan PVC, thậm chí ở nồng độ thấp. Không dùng nút, nắp, lọ chứa và các đồ đựng bằng PVC.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng quá liều cấp tính: Đầu tiên là suy hô hấp và sau đó ngừng tim. Phải ngừng dùng ether ngay; tiến hành ngay thông khí không liên tục dưới áp suất dương và có oxygen.

Đã có báo cáo về hiện tượng phụ thuộc ether hoặc hơi ether

ETHINYLESTRADIOL

Tên chung quốc tế: Ethinylestradiol.

Mã ATC: G03CA01, L02AA03.

Loại thuốc: Estrogen tổng hợp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 0,02 mg, 0,05 mg, 0,5 mg ethinylestradiol.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Estrogen được sử dụng chủ yếu làm một thành phần trong thuốc uống tránh thai và trong điều trị thay thế hormon ở phụ nữ sau mãn kinh, và ít dùng hơn trong những chỉ định khác. Estrogen tác dụng chủ yếu do điều chỉnh biểu hiện của gen. Những nội tiết tố ưa mỡ này khuếch tán thụ động qua màng tế bào và gắn vào thụ thể để

chuyển đoạn vào trong nhân tế bào và gắn vào đó để điều tiết phiên mã của gen đích. Tác dụng của các tương tác là do sản phẩm gen được tạo nên hoặc bị ức chế từ gen phụ thuộc estrogen. Đã thấy các thụ thể estrogen tương tác với những yếu tố điều tiết gen đặc hiệu là những chuỗi nucleotid được gọi là các *yếu tố đáp ứng với estrogen*, có trong đoạn điều tiết của gen đích. Tương tác giữa thụ thể và estrogen làm tăng hoặc giảm phiên mã gen điều hòa bởi nội tiết tố. Ngoài các yếu tố đáp ứng với estrogen, nhiều gen đáp ứng với estrogen chứa những yếu tố làm trung gian cho tác dụng của những nhân tố điều hòa khác. Ethinylestradiol có nhiều tác dụng được lý gồm tác dụng làm tăng estradiol huyết tương, làm giảm nồng độ FSH và LH, ức chế tiêu xương do tế bào hủy xương, làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần và lipoprotein tỷ trọng thấp, làm tăng nồng độ lipoprotein tỷ trọng cao trong huyết thanh, bảo tồn chức năng biểu mô và có tác dụng bảo vệ tử cung.

Trước đây, estrogen liên hợp là những thuốc thường được dùng nhất đối với những rối loạn thời kỳ mãn kinh và liều dùng 625 microgam hàng ngày đã có hiệu quả trên đa số phụ nữ (mặc dù một số người bệnh cần dùng liều 1250 microgam/ngày). Estrogen liên hợp và ethinylestradiol có hiệu lực khi uống khác nhau rất nhiều: 625 microgam estrogen liên hợp thường chỉ tương đương về mặt hoạt lực với 5 - 10 microgam ethinylestradiol. Ngược lại, phần lớn thuốc uống tránh thai kết hợp thông dụng hiện nay sử dụng mỗi ngày 20 - 35 microgam ethinylestradiol, liều estrogen dùng trong liệu pháp thay thế hormon sau mãn kinh thấp hơn nhiều so với liều dùng uống để tránh thụ thai. Vì những tác dụng không mong muốn của estrogen phụ thuộc vào liều, tỷ lệ xảy ra và mức độ nghiêm trọng của những tác dụng không mong muốn khi dùng thuốc uống tránh thai lớn hơn so với khi áp dụng liệu pháp thay thế hormon. Phải luôn cân nhắc giữa lợi ích của điều trị và nguy cơ tác dụng không mong muốn của estrogen đối với mỗi người bệnh.

Dược động học

Ethinylestradiol được hấp thu nhanh và nhiều ở óng tiêu hóa, ít bị chuyển hóa bước đầu tại gan so với estradiol. Thuốc gắn nhiều vào albumin (khác với các estrogen khác). Khả dụng sinh học (uống): 51 ± 9%. Bài tiết qua nước tiểu: 1 - 5%. Gắn với albumin huyết tương: 95 - 98%. Thể tích phân bố: 3,5 ± 1,0 lít/kg. Nửa đời thải trừ: 10 ± 6 giờ. Thuốc được chuyển hóa ở gan qua quá trình hydroxyl hóa và liên hợp. Các chất chuyển hóa được bài tiết theo nước tiểu và phân. Ethinylestradiol được thanh thải chậm và nửa đời thải trừ đã được một số công trình thông báo là 13 - 27 giờ.

Chỉ định

Chỉ định chính:

Điều trị thay thế hormon ở nữ mãn kinh (điều trị rối loạn vận mạch vừa và nặng, dự phòng loãng xương do mãn kinh) và ở nữ giảm năng tuyển sinh dục.

Sinh đẻ kế hoạch: Dùng làm một thành phần của thuốc uống tránh thai.

Chỉ định khác:

Điều trị tạm thời carcinom tuyến tiền liệt tiền triển và không mổ được.

Chống chỉ định

Không dùng ethinylestradiol cho những người bệnh mang thai hoặc nghi mang thai vì gây nguy hại nghiêm trọng đối với thai; có hoặc nghi có u phụ thuộc estrogen; có hoặc nghi có carcinom vú; chảy máu âm đạo bất thường chưa rõ nguyên nhân; viêm tĩnh mạch huyết khối, huyết khối hoặc rối loạn huyết khối nghẽn mạch kết hợp với việc sử dụng estrogen trước đây.

Thận trọng

Phải thăm khám và hỏi kỹ bệnh sử người bệnh trước khi kê đơn ethinylestradiol và chú ý đặc biệt đến huyết áp, vú, các cơ quan ở bụng và tiêu khung. Như thường lệ, thuốc uống tránh thai không được kê đơn quá 1 năm mà không thăm khám lại người bệnh.

Phải theo dõi cẩn thận bệnh nhân có rối loạn chức năng tim hoặc thận, động kinh, đau nửa đầu, hen hoặc u xơ tử cung trong khi dùng thuốc vì các bệnh này có thể nặng lên.

Nguy cơ bệnh huyết khối nghẽn mạch do dùng ethinylestradiol tăng theo tuổi và hút thuốc lá. Do đó, nữ trên 35 tuổi khi dùng thuốc phải được khuyên bỏ hút thuốc lá.

Phải định lượng nồng độ glucose, triglycerid trong máu, lúc đầu và định kỳ, đối với người bệnh có khuynh hướng bị đái tháo đường hoặc tăng triglycerid huyết.

Thời kỳ mang thai

Estrogen có thể gây quái thai nghiêm trọng khi dùng cho người mang thai. Tăng nguy cơ dị dạng bẩm sinh đã được thông báo gồm khuyết tật về tim mạch và các chi, sau khi dùng hormon sinh dục. Không dùng ethinylestradiol cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Estrogen phân bố vào sữa mẹ. Vì estrogen có thể gây ADR nghiêm trọng ở trẻ nhỏ bú mẹ, phải cân nhắc xem nên ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng thuốc, có tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với mẹ. Khi mẹ cho con bú dùng estrogen, lượng và chất của sữa giảm đi.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR phụ thuộc vào liều, thời gian điều trị, giới tính của người bệnh và trước hoặc sau mãn kinh ở nữ. Vì ADR phụ thuộc vào liều, tỷ lệ và mức độ nghiêm trọng của ADR này lớn hơn khi dùng thuốc uống tránh thai so với khi áp dụng liệu pháp thay thế hormon. Hàm lượng estrogen (và progestin) trong thuốc uống tránh thai đã được giảm nhiều và do đó đã giảm mạnh nguy cơ tác dụng phụ do uống các thuốc tránh thai hiện nay.

Thường gặp, ADR > 1/100

Dạ dày - ruột: Buồn nôn, chán ăn, co cứng cơ bụng, trướng bụng. Nội tiết và chuyển hóa: To vú đần ông, tăng cân nhanh, phù.

Khác: Đau vú hoặc ấn vào đau, to vú.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Dạ dày - ruột: ỉa chảy, nôn, viêm loét.

Sinh dục - niệu: Chảy máu trong khi dùng thuốc, cường kinh, vô kinh, đau bụng kinh (thống kinh).

Tim mạch: Tăng huyết áp, tạo cục huyết khối, huyết khối tắc mạch. Nội tiết và chuyển hóa: Tăng calci huyết.

TKTW: Chóng mặt, thay đổi tình dục, múa giật, nhức đầu, nhức nửa đầu.

Da: Kích ứng da, rám da, sẩn da.

Mắt: Không dung nạp kính áp giác mạc.

Khác: U vú.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tim mạch: Viêm tĩnh mạch huyết khối, nghẽn mạch phổi, nhồi máu cơ tim, đột quỵ.

Gan: Vàng da úr mật.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phải ngừng dùng ethinylestradiol khi có bất cứ dấu hiệu nào của huyết khối nghẽn mạch, tăng huyết áp nặng, trầm cảm nặng, các test chức năng gan bất thường hoặc các vấn đề về thị lực (mắt thị lực, mắt lồi, song thị...).

Buồn nôn và nôn là phản ứng đầu tiên của liệu pháp estrogen ở một số phụ nữ, nhưng phản ứng này có thể hết cùng với thời gian, và có

thể giảm thiểu bằng uống estrogen cùng thức ăn hoặc ngay trước khi đi ngủ. Vú căng và ấn đau và phù có thể xảy ra, nhưng đôi khi có thể bớt khi giảm liều.

Đối với phụ nữ bị sỏi mật hoặc trong tiền sử có huyết khối ở tĩnh mạch sâu, nên cấy estrogen dưới da hoặc qua da.

Vì có nguy cơ ung thư niêm mạc tử cung do dùng estrogen đơn độc, phải dùng một progestagen chu kỳ ít nhất 12 ngày/tháng, thường dùng đường uống, cho tất cả các người bệnh nữ còn tử cung nguyên vẹn. Tuy vậy, cần thiết phải theo dõi sát tình trạng sức khỏe của tất cả các phụ nữ dùng estrogen.

Liều lượng và cách dùng

Ethinylestradiol được dùng uống. Liều lượng ethinylestradiol được xác định cho từng người tùy theo bệnh trạng, dung nạp và đáp ứng của người bệnh. Để giảm thiểu nguy cơ về tác dụng phụ, nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả.

Điều trị rối loạn vận mạch từ vừa đến nặng do mãn kinh: Liều ethinylestradiol thường dùng là 0,02 - 0,05 mg mỗi ngày, cho theo chu kỳ; tuy vậy, một số người bệnh đáp ứng tốt với liều thấp 0,02 mg cứ hai ngày một lần. Trong thời kỳ đầu mãn kinh ở phụ nữ còn kinh nguyệt liều hiệu quả là 0,05 mg mỗi ngày một lần, trong 21 ngày liên tục, tiếp theo 7 ngày không dùng thuốc. Trong thời kỳ cuối mãn kinh, chế độ trị liệu cũng giống như trong thời kỳ đầu mãn kinh, dùng liều ethinylestradiol 0,02 mg mỗi ngày trong một số ít chu kỳ đầu, sau đó có thể tăng liều tới 0,05 mg mỗi ngày trong những chu kỳ tiếp sau. Ở người bệnh có những triệu chứng nặng hơn (ví dụ, sau phẫu thuật cắt hai buồng trứng), có thể dùng liều ban đầu 0,05 mg, 3 lần mỗi ngày; sau khi có cải thiện về lâm sàng (thường trong vòng vài tuần), có thể giảm liều xuống 0,05 mg mỗi ngày. Sau đó hiệu chỉnh liều tùy theo khả năng dung nạp và đáp ứng điều trị của người bệnh, dùng liều duy trì có hiệu quả thấp nhất có thể được.

Điều trị thay thế trong thiếu hụt tuyến sinh dục nữ: Liều ethinylestradiol thường dùng là 0,05 mg, 3 lần mỗi ngày, trong 2 tuần đầu của một chu kỳ kinh nguyệt lý thuyết, tiếp sau đó dùng progesteron trong nửa cuối của chu kỳ này. Tiếp tục các chu kỳ này trong 3 - 6 tháng, tiếp theo sau là 2 tháng không uống thuốc để xác định xem người phụ nữ có thể duy trì chu kỳ kinh nguyệt khi không dùng hormon. Nếu người phụ nữ không có kinh trong thời gian 2 tháng không dùng thuốc, có thể điều trị thêm một số đợt với ethinylestradiol - progesteron.

Điều trị tạm thời carcinom tuyến tiền liệt nặng tiến triển không thể phẫu thuật: Liều ethinylestradiol thường dùng là 0,15 - 2 mg mỗi ngày. Có thể đánh giá hiệu quả của liệu pháp estrogen theo sự cải thiện về triệu chứng của người bệnh và xét nghiệm theo dõi nồng độ phosphatase acid trong huyết thanh. Nói chung, nếu liệu pháp ethinylestradiol có hiệu quả, thường thấy rõ trong vòng 3 tháng, sau khi bắt đầu điều trị. Nếu thấy có đáp ứng tốt, tiếp tục dùng ethinylestradiol cho đến khi có cải thiện đáng kể của bệnh.

Tương tác thuốc

Paracetamol được thanh thải ra ngoài cơ thể nhanh hơn ở phụ nữ uống thuốc tránh thai và tác dụng giảm đau có thể giảm. Paracetamol còn làm tăng hấp thu ethinylestradiol từ ruột khoảng 20%.

Ethinylestradiol có thể làm tăng nhiễm sắc tố ở mặt do minocyclin gây nên.

Ethinylestradiol có thể làm tăng tác dụng và độc tính của zidovudin. Estrogen đôi khi có thể làm giảm một cách bất thường tác dụng của imipramin, nhưng đồng thời lại tăng độc tính của imipramin. Rifampin làm giảm hoạt tính gây động dục của estrogen khi dùng đồng thời, do gây cảm ứng enzym tiêu thải gan, dẫn đến tăng chuyển hóa estrogen.

Ethinylestradiol có thể làm tăng tác dụng chống viêm của hydrocortison, do làm giảm chuyển hóa corticosteroid ở gan và/hoặc làm thay đổi sự gắn corticosteroid vào protein huyết thanh. Cần chú ý giảm liều corticosteroid nếu cần thiết.

Estrogen có thể làm giảm tác dụng của thuốc uống chống đông máu.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén ethinylestradiol được bảo quản trong lọ thật kín ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Quá liều estrogen cấp tính có thể gây buồn nôn, và khi ngừng dùng thuốc có thể gây chảy máu ở phụ nữ. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Oganofolin.

ETHIONAMID

Tên chung quốc tế: Ethionamide.

Mã ATC: J04AD03.

Loại thuốc: Thuốc chống lao

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 250 mg ethionamid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ethionamid là thuốc chống lao thuộc nhóm carbothionamid, là một dẫn xuất của acid isonicotinic. Trong điều trị, ethionamid được xếp vào nhóm các thuốc chống lao hàng hai dạng uống, bao giờ cũng phải dùng đồng thời với các thuốc trị lao khác. Chỉ dùng ethionamid khi các thuốc trị lao thiết yếu bị kháng hoặc bị chống chỉ định. Ethionamid có tác dụng đặc hiệu với các chủng *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. kansasii*, *M. avium*, *M. intracellular*; ngoài ra thuốc còn có tác dụng với trực khuẩn phong (*M. leprae*). Cơ chế tác dụng chính xác của thuốc đối với các *Mycobacterium* đến nay vẫn chưa được biết đầy đủ nhưng có thể giống như isoniazid (INH). Cả hai thuốc này đều có tác dụng ức chế sự tổng hợp acid mycolic là acid duy nhất và là thành phần cấu tạo chủ yếu của thành tế bào vi khuẩn *Mycobacterium*. *In vitro*, INH và ethionamid đều làm cho *M. tuberculosis* mất đi phản ứng nhuộm kháng toan, một sự thay đổi thường liên quan tới lớp vỏ bọc của trực khuẩn. Người ta cho rằng ethionamid tác động lên lớp vỏ ngoài cùng của trực khuẩn và như vậy bao gồm cả sự mất acid mycolic; tác động này giống như tác động của INH.

Ethionamid có tác dụng kìm khuẩn hay diệt khuẩn tùy thuộc vào nồng độ của thuốc đạt được ở vị trí nhiễm khuẩn và tính nhạy cảm với thuốc của chủng vi khuẩn gây bệnh. *In vitro*, ethionamid có tác dụng diệt trực khuẩn lao. Thủ nghiệm chủng $H_{37}Rv$ của trực khuẩn lao nhạy cảm với ethionamid ở nồng độ 0,3 microgam/ml.

Ethionamid và protonamid thuộc nhóm carbothionamid, có cấu trúc hóa học giống như thioacetazon nên có kháng thuốc chéo một phần giữa ethionamid và thioacetazon; kháng chéo hoàn toàn giữa ethionamid với protonamid.

Cho đến nay chưa có bằng chứng về sự kháng chéo giữa ethionamid và cycloserin, aminosalicylic acid, hoặc streptomycin.

Dược động học

Ethionamid được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Dạng viên nén bao phim hấp thu nhanh hơn và có nồng độ đỉnh huyết tương cao hơn so với viên bao đường. Uống liều đơn 250 mg ethionamid dạng viên nén bao phim có nồng độ đỉnh trong huyết tương là 2,16 microgam/ml sau 1 giờ; nhưng nếu uống cùng liều đơn 250 mg ethionamid dạng viên nén bao đường, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được 1,48 microgam/ml sau 1,5 giờ. AUC của 2 dạng chế phẩm trên tương đương nhau. Thể tích phân bố 93,5 lít. Ethionamid được phân bố nhanh và rộng trong mô và dịch cơ thể; nồng độ trong huyết tương và các cơ quan gần bằng nhau; 30% của thuốc gắn với protein huyết tương. Nồng độ ethionamid trong dịch não tủy bằng nồng độ thuốc cùng thời điểm trong huyết tương ở người có màng não bình thường hoặc bị viêm. Sau khi uống liều 15 - 20 mg/kg ethionamid ở trẻ em bị lao màng não, nồng độ đỉnh trong dịch não tủy đạt được trong vòng 1,5 - 2,5 giờ nhưng có sự khác biệt nhiều giữa các cá thể; nhưng ở liều 20 mg/kg thường đạt nồng độ trong dịch não tủy > 2,5 microgam/ml, là nồng độ cần thiết để có kết quả điều trị.

Ethionamid qua nhau thai dễ dàng, nhưng cho đến nay chưa có thông tin ethionamid có qua sữa mẹ hay không.

Ethionamid được chuyển hóa tại gan phần lớn thành chất chuyển hóa có và không có hoạt tính. Chất chuyển hóa có hoạt tính chủ yếu là sulfoxid có tác dụng đối với vi khuẩn lao.

Nửa đời thải trừ khoảng 2 đến 3 giờ (dạng bao phim 250 mg là 1,92 giờ). Trong vòng 24 giờ, 1 - 5% của liều uống được bài tiết trong nước tiểu dưới dạng thuốc và chất chuyển hóa có hoạt tính, phần còn lại được bài tiết trong nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa không có hoạt tính.

Chỉ định

Điều trị bệnh lao: Ethionamid là thuốc chống lao hàng hai, sử dụng trong điều trị bệnh lao kháng thuốc, phối hợp với 2 - 4 thuốc điều trị lao khác bao gồm cả các thuốc hàng đầu (streptomycin, isoniazid, rifampicin, pyrazinamid và ethambutol) và hàng hai (PAS, fluoroquinolon, cycloserin, capreomycin, amikacin hoặc kanamycin). Ethionamid được chỉ định trường hợp lao kháng thuốc khi có kết quả kháng sinh đồ hoặc dự đoán có nhạy cảm với thuốc, hoặc bệnh nhân lao không dung nạp với thuốc chống lao hàng đầu. **Điều trị nhiễm trùng do phíc hợp *M. avium*:** Ethionamid được sử dụng phối hợp với các thuốc chống lao hoặc các kháng sinh trong điều trị các bệnh do nhiễm trùng phíc hợp *M. avium* nhưng thuốc gây ra nhiều tác dụng không mong muốn, cần phải được hướng dẫn của thầy thuốc chuyên khoa có kinh nghiệm.

Điều trị bệnh phong: Trước đây ethionamid được dùng làm thuốc thay thế clofazimin, kết hợp với những thuốc điều trị phong khác. Hiện nay WHO không khuyến cáo sử dụng ethionamid trong điều trị phong do độc tính trầm trọng của thuốc đối với gan. Một khác, những thể phong nhiều vi khuẩn hoặc kháng rifampicin đã có những thuốc khác ít độc hơn để điều trị.

Chống chỉ định

Suy gan nặng; quá mẫn với ethionamid.

Thận trọng

Vì có khả năng gây độc gan, cần xác định nồng độ AST và ALT trong huyết thanh trước và định kỳ 2 - 4 tuần một lần trong khi điều trị với ethionamid. Nếu thấy transaminase huyết thanh tăng trong khi điều trị, phải ngừng tạm thời ethionamid và các thuốc chống lao phối hợp cho tới khi xét nghiệm trở lại bình thường, sau đó có thể cho lại thuốc theo trình tự để tìm thuốc nào gây độc cho gan.

Người bệnh đái tháo đường nếu dùng ethionamid cần được theo dõi cẩn thận vì việc điều trị đái tháo đường có thể khó khăn hơn,

định lượng đường huyết phải được tiến hành trước và trong quá trình điều trị, chú ý có thể có cơn hạ đường huyết. Cần thận trọng khi điều trị bằng ethionamid cho người bị trầm cảm hoặc các rối loạn tâm thần khác.

Cần khám mắt trước điều trị và định kỳ trong quá trình điều trị bằng ethionamid. Dặn dò bệnh nhân nếu trong quá trình điều trị thấy mắt nhìn mờ hoặc giảm thị lực phải báo cho bác sĩ điều trị.

Xét nghiệm chức năng tuyến giáp trước điều trị và định kỳ do nguy cơ suy giáp (có hoặc không kèm bướu giáp) khi điều trị bằng ethionamid.

Ethionamid không an toàn đối với bệnh nhân bị rối loạn chuyển hóa porphyrin, bằng chứng trên động vật thực nghiệm cho thấy ethionamid gây ra porphyrin niệu.

Bệnh nhân lao phổi hợp với nhiễm HIV có thể có tình trạng giảm hấp thu thuốc nếu bệnh nhân tuân thủ điều trị đầy đủ nhưng đáp ứng điều trị kém. Trong trường hợp này cần áp dụng giám sát nồng độ điều trị để hiệu chỉnh liều.

Thời kỳ mang thai

Ethionamid qua nhau thai. Do nguy cơ tác dụng sinh quái thai, không dùng ethionamid trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Do không biết ethionamid có phân bố trong sữa hay không, cho nên chỉ điều trị bằng ethionamid cho mẹ đang cho con bú khi đã cân nhắc lợi ích điều trị cao hơn so với nguy cơ đối với trẻ. Trong khi người mẹ điều trị với ethionamid thì không nên cho con bú sữa mẹ, hoặc nếu cho trẻ bú thì phải theo dõi tác dụng không mong muốn ở trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rối loạn tiêu hóa là ADR thường gặp nhất của ethionamid và có liên quan với liều dùng. Những ADR thường gặp khác là về thần kinh và gan.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Chán ăn, buồn nôn, nôn, tăng tiết nước bọt, cảm thấy vị kim loại, ỉa chảy. Nôn và buồn nôn có thể trầm trọng đến mức buộc phải ngừng thuốc.

Tim mạch: Hạ huyết áp tư thế.

TKTW: Rối loạn tâm thần, trầm cảm, ngủ lơ mơ, bồn chồn.

Gan: Viêm gan, vàng da, tăng ALT, AST và bilirubin huyết thanh

Thần kinh cơ và xương: Yếu cơ.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh trung ương: Chóng mặt, nhức đầu.

Da: Rụng tóc.

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm glucose huyết, to vú đàm ông.

Tiêu hóa: Đau bụng.

Mắt: Viêm dây thần kinh thị giác, nhìn mờ.

Mũi: Rối loạn khứu giác.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

TKTW: Viêm dây thần kinh ngoại biên, dị cảm, động kinh, run.

Da: Ban, nhạy cảm với ánh sáng.

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm nồng tuyến giáp hoặc bướu giáp.

Tiêu hóa: Viêm miệng.

Huyết học: Giảm tiểu cầu, ban xuất huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các rối loạn về tiêu hóa thường liên quan đến liều dùng. Có thể làm giảm ADR về tiêu hóa bằng cách giảm liều hoặc thay đổi thời gian dùng thuốc hoặc uống thuốc cùng với bữa ăn. Điều trị buồn nôn và nôn bằng thuốc chống nôn. Khi có ADR nặng về tiêu hóa, cần phải ngừng ethionamid.

Có thể dự phòng hoặc làm giảm ADR về thần kinh và viêm dây thần kinh ngoại biên bằng cách dùng đồng thời pyridoxin hydrochlorid. Tác dụng độc hại gan thường phục hồi khi ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Liều cho người lớn: Liều trung bình 15 - 20 mg/kg/ngày, thông thường từ 500 mg - 750 mg/ngày, (tối đa 1g/ngày), có tới 50% người bệnh không thể dung nạp liều 1g/ngày. Người bệnh có thể uống 1 liều/ngày nếu dung nạp. Nếu có những rối loạn tiêu hóa, có thể chia thành nhiều lần, uống sau khi ăn: Uống 250 mg/lần, cứ 8 - 12 giờ một lần. Liều đầu tiên thường là 250 mg/ngày, sau đó tăng dần đến liều phù hợp trên cơ sở dung nạp của bệnh nhân.

Liều cho trẻ em: Trẻ em dung nạp ethionamid tốt hơn người lớn, với liều thường dùng cho trẻ em là 10 - 20 mg/kg/ngày, trung bình 15 mg/kg/ngày, chia làm 2 - 3 lần. Liều tối đa là 1g/ngày.

Liều dùng cho người bệnh suy thận: Có thể không cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân có rối loạn chức năng thận, tuy nhiên nếu bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút hoặc bệnh nhân lọc máu ngoài thận phải giảm liều xuống 250 - 500 mg/ngày.

Ethionamid không dùng đơn độc mà dùng phối hợp với 3 - 4 thuốc chống lao khác trong điều trị bệnh nhân lao kháng thuốc. Thời gian điều trị ethionamid trong các phác đồ điều trị hiện nay ít nhất 6 tháng.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp: Chưa có khuyến cáo tránh phối hợp.

Tăng tác dụng/dộc tính:

Dùng đồng thời cycloserin hoặc isoniazid với ethionamid có thể làm tăng tỷ lệ ADR về hệ thần kinh trung ương, do đó phải dùng ethionamid thận trọng ở người đang dùng cycloserin hoặc isoniazid.

Nồng độ isoniazid huyết tương có thể tăng hơn trong quá trình điều trị cùng với isoniazid.

Tăng nguy cơ độc tính với gan khi điều trị phối hợp với PAS, do đó phải chú ý theo dõi AST, ALT khi điều trị phối hợp.

Bệnh nhân điều trị bằng ethionamid nếu uống nhiều rượu sẽ làm tăng rối loạn tâm thần.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén ethionamid ở khoảng 20 - 25 °C, trong lọ đậy kín.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng quá liều gồm bệnh viêm dây thần kinh ngoại biên, chán ăn và đau khớp. Sau khi loại bỏ thuốc khỏi đường tiêu hóa (gây nôn, rửa dạ dày), tiến hành điều trị hỗ trợ. Có thể dùng pyridoxin để dự phòng viêm dây thần kinh ngoại biên. Chỉ có một lượng thấp ethionamid được loại bỏ bằng lọc máu ngoài thận.

Thông tin qui chế

Ethionamid 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

Nefithio.

ETHOSUXIMID

Tên chung quốc tế: Ethosuximide.

Mã ATC: N03AD01.

Loại thuốc: Thuốc chống động kinh nhóm succinimid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang 250 mg.

Sirô: Lọ 10 g/200 ml (250 mg/5 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ethosuximid là một succinimid có tác dụng chống động kinh đặc hiệu đối với động kinh cơn nhỏ. Cơ chế tác dụng là do ức chế kênh calci trong các tế bào thần kinh vùng đồi thi, vì vậy cản trở chức năng tế bào thần kinh tại một trong các đường vòng thần kinh liên quan đến động kinh cơn vắng ý thức.

Tác dụng làm giảm tần số cơn động kinh của thuốc là do ức chế vùng vỏ não vận động và nâng ngưỡng của hệ thần kinh trung ương với các kích thích gây co giật. So sánh với các succinimid chống co giật khác, ethosuximid có tác dụng đặc hiệu hơn đối với các cơn vắng đơn thuần. Do khả năng gây độc thấp trong trường hợp dùng kéo dài và vì hiệu lực của thuốc, nên thuốc được chọn dùng đối với động kinh cơn vắng.

Những người bệnh có cơn vắng thường có hoặc sẽ có các cơn co giật toàn bộ (động kinh cơn lớn), thì ethosuximid không phòng được. Do vậy, trong trường hợp này, nên cho người bệnh dùng loại thuốc có tác dụng đối với cơn toàn bộ như phenytoin, carbamazepin, hoặc barbiturat và dùng thêm ethosuximid.

Trường hợp đồng thời có cả động kinh cơn nhỏ và cơn lớn thì có thể dùng ethosuximid phối hợp với phenobarbital và phenytoin.

Dược động học

Ethosuximid được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, nồng độ đỉnh huyết tương đạt được sau 3 - 7 giờ ở trẻ em và người lớn. Thuốc phân bố rộng khắp cơ thể, khoảng 0,69 lít/kg, nhưng liên kết với protein huyết tương không đáng kể (dưới 10%). Ethosuximid chuyển hóa trong gan thành 3 chất chuyển hóa không có tác dụng. Thuốc bài tiết chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng chuyển hóa, ở dạng tự do và kết hợp, nhưng cũng có khoảng 20% dưới dạng không đổi. Nửa đời của thuốc khoảng 60 giờ ở người lớn và 30 giờ ở trẻ em. Thuốc qua hàng rào nhau thai và được bài tiết qua sữa.

Thuốc có tác dụng khi nồng độ trong huyết tương đạt khoảng 280 - 700 micromol/lít. Nồng độ thuốc trong huyết tương thường ổn định sau 7 - 10 ngày điều trị, và có liên quan đến liều dùng, nhưng khác nhau rất nhiều giữa các cá thể. Nói chung, khi tăng liều thì nồng độ thuốc trong huyết tương ở trẻ nhỏ tăng ít hơn ở trẻ lớn và người lớn. Theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương sẽ giúp cho việc xác định khoảng điều trị, nhưng cần kết hợp xem xét toàn bộ tình trạng lâm sàng để làm sao kiểm soát được bệnh và hạn chế phản ứng phụ ở mức thấp nhất.

Chỉ định

Động kinh cơn vắng đơn thuần, cơn vắng kèm mất trương lực và cơn vắng giật cơ.

Phối hợp với các thuốc chống động kinh khác như phenobarbital, phenytoin, primidon hoặc natri valproat khi có động kinh cơn lớn hoặc các thể khác của động kinh.

Chống chỉ định

Quá mẫn với succinimid.

Thận trọng

Phụ nữ mang thai và cho con bú.

Người bệnh có bệnh gan hoặc thận.

Cơn động kinh co giật toàn bộ có thể xảy ra ở những người bệnh có cơn động kinh phức hợp mà chỉ điều trị bằng ethosuximid đơn độc.

Ngừng thuốc đột ngột có thể gây động kinh cơn vắng liên tục.

Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân bị rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Tăng nguy cơ tự tử.

Có thể xuất hiện lupus ban đỏ hệ thống.

Thời kỳ mang thai

Có một số bằng chứng về nguy cơ di tật bẩm sinh tăng lên sau khi dùng các thuốc chống động kinh cho phụ nữ mang thai, đặc biệt ở

3 tháng đầu của thai kỳ. Phối hợp các thuốc chống động kinh càng tăng nguy cơ này.

Nhưng nếu các cơn động kinh không được kiểm soát tốt, cũng có thể gây tăng nguy cơ khuyết tật thậm chí gây chết bào thai. Chính nguy cơ này còn cao hơn cả nguy cơ do thuốc.

Thuốc chống động kinh thường vẫn được chỉ định trong thời kỳ mang thai, nhưng cần phải hết sức thận trọng để tránh và hạn chế các nguy cơ. Nên cho người bệnh dùng bổ sung acid folic.

Thời kỳ cho con bú

Ethosuximid được bài tiết qua sữa và nồng độ ethosuximid trong huyết tương của trẻ bú có thể đạt đến gần khoảng điều trị, một số trẻ nhỏ có thể biểu hiện dấu hiệu ngủ gà hoặc hốt hoảng. Cần thận trọng với bà mẹ cho con bú. Nồng độ thuốc trong huyết tương người mẹ cần phải giữ càng thấp càng tốt mà vẫn duy trì ở khoảng điều trị. Cần theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương của trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các ADR thường gặp trong khi điều trị với ethosuximid là giảm tập trung và ngủ gà, ADR thường gặp nhất phụ thuộc vào liều dùng.

Thường gặp, ADR >1/100

Toàn thân: Chán ăn, buồn ngủ.

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Đau đầu, chóng mặt.

TKTW: Mắt đỏ, mắt đỏ, cảm giác sảng khoái, náu.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Máu: Mắt bạch cầu hạt, suy tủy, tăng bạch cầu ura eosin, giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu, tăng bạch cầu đơn nhân.

TKTW: Rối loạn tâm thần, thường gặp ở người bệnh có tiền sử về tâm thần.

Da: Ngoại ban, lupus ban đỏ rải rác.

Chú ý: Hiện tượng buồn nôn xảy ra ở tuần điều trị đầu tiên, thường chỉ thoáng qua.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần theo dõi chức năng gan, thận, công thức máu khi dùng ethosuximid.

Bệnh nhân và người nhà bệnh nhân cần được hướng dẫn cách nhận biết những dấu hiệu độc tính trên huyết học và cần đến gặp thầy thuốc ngay khi có những dấu hiệu như sốt, viêm họng, loét miệng, bầm tím hoặc tăng xuất huyết.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Liều lượng phải cho theo từng người bệnh vì có nhiều thay đổi lớn về được động học giữa các người bệnh.

Thuốc được nuốt nguyên cả viên nang và dùng cùng thức ăn hoặc sữa để giảm kích ứng dạ dày.

Khi muốn ngừng điều trị, phải giảm liều dần.

Điều trị cần dựa theo kết quả phân tích nồng độ thuốc trong máu định kỳ (7 - 12 ngày) để giúp đánh giá hiệu quả điều trị hoặc khả năng gây tác dụng không mong muốn. Nồng độ trong huyết thanh có tác dụng điều trị: 280 - 700 micromol/lít.

Cần định kỳ xét nghiệm công thức máu, nước tiểu và chức năng gan trong suốt quá trình điều trị.

Liều lượng:

Người lớn và trẻ em trên 6 tuổi:

Ban đầu: Dùng 250 mg/lần, 2 lần/ngày; sau đó nếu cần cứ 4 - 7 ngày lại tăng mỗi ngày 250 mg, có thể tối liều tối đa 1,5 g/ngày, chia 2 lần.

Liều duy trì thông thường: 20 - 40 mg/kg/ngày, chia 2 lần.

Trẻ em 3 - 6 tuổi:

Ban đầu: 250 mg/ngày (hoặc 15 mg/kg/ngày) chia 2 lần, sau đó cứ 4 - 7 ngày lại tăng 250 mg/ngày đến liều có tác dụng, tối đa 1 g mỗi ngày.

Liều duy trì: 15 - 40 mg/kg/ngày chia 2 lần.

Liều người cao tuổi: giống liều người lớn.

Tương tác thuốc

Tăng tác dụng/độc tính

Nồng độ và tác dụng/ độc tính của ethosuximid có thể tăng lên khi dùng đồng thời với acid valproic, isoniazid và ritonavir.

Ethosuximid có thể làm tăng độc tính của fosphenytoin.

Giảm tác dụng

Nồng độ huyết tương của ethosuximid có thể giảm đi khi dùng đồng thời với nevirapine, phenytoin, phenobarbital, carbamazepine, ginkgo biloba, evening primrose.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nang ở nhiệt độ phòng, không quá 30 °C.

Sirô: Bảo quản ở nhiệt độ không quá 25 °C. Với các sirô cần pha loãng, chỉ nên dùng trong vòng 14 ngày sau khi pha loãng,

Quá liều và xử trí

Ngộ độc cấp có thể gây buồn nôn, nôn, ức chế thần kinh trung ương bao gồm hôn mê kèm theo suy hô hấp. Mỗi liên quan giữa độc tính của ethosuximid và nồng độ của thuốc trong huyết tương chưa được xác định.

Khi uống quá 2 g, phải rửa dạ dày hoặc cho dùng than hoạt nếu thời gian uống chưa quá 4 giờ.

Duy trì hô hấp và điều trị triệu chứng. Có thể cho thiam tách huyết, nhưng truyền thay máu và bài niệu cưỡng bức thì không có hiệu quả.

Thông tin qui chế

Ethosuximid có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

ETIDRONAT DINATRI (Muối dinatri của acid etidronic)

Tên chung quốc tế: Etidronate disodium.

Mã ATC: M05BA01 (acid etidronic).

Loại thuốc: Chất ức chế tiêu xương; thuốc chống tăng calci huyết. Dẫn chất của bisphosphonat.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 200 mg, 400 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Etidronat dinatri là một diphosphonat (bisphosphonat) tổng hợp, tương tự như pyrophosphat là chất ức chế chuyển hóa xương có trong tự nhiên. Khác với pyrophosphat, etidronat dinatri không bị enzym thủy phân.

Tác dụng trên xương: Xương là vị trí tác động chính của etidronat dinatri. Tác dụng được lý chủ yếu của thuốc là làm giảm tiêu xương bình thường và bất thường. Vì tạo xương thường đi đôi với tiêu xương, nên tạo xương giảm và do đó chu chuyển xương của xương cũng giảm.

Chưa biết rõ cơ chế tác dụng của etidronat dinatri trong điều trị bệnh xương Paget và trong dự phòng cốt hóa lạc chỗ. Các nghiên cứu hóa học và *in vitro* cho thấy thuốc hấp phụ vào các tinh thể hydroxyapatit và do đó ức chế những tinh thể này phát triển và hòa tan. Về lý thuyết, chính tác dụng này làm chậm tái tạo quá mức xương trong bệnh xương Paget và ngăn ngừa hoặc làm chậm sự tạo

xương lạc chỗ trong suốt giai đoạn hoạt động. Ngoài ra, thuốc còn làm giảm rõ rệt số lượng hủy cốt bào và có tác dụng trực tiếp trên tế bào xương. Cơ chế tác dụng chống tiêu xương của etidronat dinatri bao gồm cả hai tác dụng trực tiếp trên các tinh thể hydroxyapatit và tế bào tiêu xương. Ở người bệnh xương Paget, etidronat dinatri làm giảm tốc độ chu chuyển xương. Tốc độ tiêu xương giảm được biểu hiện bằng giảm lượng hydroxyprolin bài tiết cao trong nước tiểu và giảm tạo xương mới có đặc điểm là giảm nồng độ phosphatase kiềm trong huyết thanh. Giảm quay vòng xương cũng làm giảm hấp thu thuốc chụp hình nuclid phóng xạ ở vị trí tổn thương xương. Etidronat dinatri làm giảm hệ mạch máu ở xương tổn thương, làm giảm nhiệt độ da ở vùng tổn thương và làm giảm hiệu suất tim tăng trong bệnh Paget.

Etidronat dinatri làm khoáng hóa (calci hóa) giảm chủ yếu ở xương Paget, giảm ít hơn ở xương bình thường và khoáng hóa trở lại bình thường sau khi ngừng thuốc.

Cơ chế tác dụng chính của etidronat dinatri trong điều trị chứng tăng calci huyết gấp trong ung thư là làm giảm sự tiêu xương bất thường. Thuốc không thể hiện tác dụng trực tiếp chống ung thư.

Các tác dụng khác:

Etidronat dinatri có thể làm tăng nồng độ phosphat huyết thanh, do tăng tái hấp thu phosphat ở ống thận. Thuốc không tác động đến tác dụng của hormon cận giáp ở ống thận. Tăng phosphat huyết ít xảy ra hơn sau khi tiêm tĩnh mạch etidronat dinatri để điều trị tăng calci máu do ung thư so với uống để điều trị các bệnh khác.

Etidronat dinatri không tác động rõ rệt đến nồng độ calci huyết thanh hoặc nồng độ hormon cận giáp khi uống để điều trị bệnh xương Paget hoặc để dự phòng và điều trị bệnh cốt hóa lạc chỗ. Sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc không ảnh hưởng đến tái hấp thu calci ở ống thận và không ảnh hưởng đến tăng calci huyết ở người bệnh bị cường cận giáp, mà ở người bệnh này tăng tái hấp thu ở ống thận có thể là một yếu tố làm tăng calci huyết.

Sau khi tiêm tĩnh mạch etidronat dinatri cho người bệnh tăng calci huyết do ung thư, đáp ứng của cận giáp rất thay đổi, nhưng nồng độ hormon trong huyết thanh bị mất thường trở lại mức bình thường trong khi nồng độ calci huyết thanh giảm.

Nghiên cứu trên động vật cho thấy etidronat dinatri không có hoạt tính miễn dịch.

Etidronat dinatri được dùng để điều trị triệu chứng bệnh xương Paget từ vừa đến nặng (đau nhiều, có chèn ép thần kinh hoặc suy tim do tăng lưu lượng tim...). Thuốc không có tác dụng dự phòng ở người chưa có biểu hiện triệu chứng trừ khi xương sọ to ra, cột sống bị tổn thương (do có khả năng gây chèn ép thần kinh). Hiệu quả của thuốc chủ yếu được chứng minh ở người bị bệnh xương Paget có nhiều tổn thương xương, có nồng độ phosphatase kiềm huyết thanh tăng cao, và có hydroxyprolin nước tiểu tăng cao. Nồng độ hydroxyprolin nước tiểu giảm là dấu hiệu đầu tiên của đáp ứng điều trị sau 1 - 3 tháng điều trị.

Giảm phosphatase kiềm huyết thanh và hydroxyprolin nước tiểu đạt mức tối đa và không giảm nữa khoảng 6 tháng điều trị và thường không cải thiện thêm nếu tiếp tục điều trị kéo dài. Sau khi ngừng điều trị, phosphatase kiềm huyết thanh và hydroxyprolin nước tiểu tăng dần. Ở nhiều người bệnh, bệnh ngừng diễn biến ít nhất trong khoảng 1 năm sau khi ngừng điều trị. Nếu bệnh tái phát, thường tái phát trong vòng 3 - 24 tháng. Thời gian tái phát có thể phụ thuộc vào mức độ nặng của bất thường sinh hóa trước khi điều trị. Khi tái phát, điều trị lại thường cũng có kết quả như lần điều trị đầu, nhưng phải dùng liều cao hơn khi cần. Một số có thể kháng thuốc, nhất là những người cần điều trị quá 1 liệu trình trong mỗi năm, hoặc người có nồng độ phosphatase kiềm huyết thanh ban đầu cao gấp 6 lần bình thường và hydroxyprolin nước tiểu ban đầu

cao gấp 10 lần bình thường. Chưa rõ khi không chế được các bất thường sinh hóa trong bệnh xương Paget có ngăn chặn được các biến chứng như điếc, biến dạng xương... không.

Khi điều trị bệnh xương Paget trung bình tới nặng (nồng độ huyết thanh phosphatase kiềm ít nhất gấp 2 lần bình thường) bằng etidronat dinatri uống (400 mg/ngày trong 6 tháng) hoặc risedronat natri (30 mg/ngày trong 2 tháng) nồng độ phosphatase kiềm trong huyết thanh trở lại bình thường lúc 6 tháng điều trị ở 77% người bệnh dùng risedronat và 11% ở người dùng etidronat, như vậy trở lại bình thường nhanh hơn ở người dùng risedronat so với dùng etidronat. Tính hiệu quả của 2 thuốc không bị ảnh hưởng do mức độ nặng của bệnh xương Paget.

Hiệu quả tương đối giữa calcitonin và etidronat dinatri trong điều trị bệnh xương Paget chưa được xác định.

Etidronat dinatri cũng được dùng để dự phòng và điều trị cốt hóa lạc chỗ sau tạo hình toàn bộ khớp háng hoặc sau chấn thương cột sống. Thuốc làm giảm tỷ lệ mắc, mức độ nặng và tiến triển của bệnh; tuy nhiên, không có chứng cứ nào chứng tỏ thuốc tác động đến xương đã trưởng thành. Thuốc tác dụng kéo dài ít nhất 9 tháng sau liệu pháp khi đã ngừng thuốc. Thuốc không làm lỏng bộ phận già và không cản trở liền lại máu chuyển xương dùi khi dùng cho người bệnh tạo hình toàn bộ khớp háng. Etidronat dinatri không cản trở liền xương bị gãy và ổn định cột sống ở người bị chấn thương cột sống.

Etidronat dinatri đã từng được tiêm tĩnh mạch cùng với cung cấp đủ nước để điều trị tăng calci huyết do ung thư mặc dù đã được ăn theo chế độ và uống đủ nước. Số liệu còn rất hạn chế nhưng đã cho thấy etidronat dinatri uống rất ít tác dụng trong điều trị cấp tăng calci huyết do ung thư.

Etidronat dinatri được dùng có hiệu quả để dự phòng và điều trị loãng xương do dùng corticosteroid kéo dài mỗi ngày ít nhất 5 mg prednison hoặc thuốc tương đương trong vòng 3 tháng hoặc kéo dài hơn. Liệu pháp bisphosphonat cùng với calci và vitamin D được khuyến cáo cho người dùng corticosteroid kéo dài (nam, nữ trước tuổi mãn kinh, nữ sau mãn kinh dùng hay không dùng liệu pháp hormon thay thế (HRT). Liệu pháp bisphosphonat làm tăng đáng kể mật độ xương (BMD = bone mineral density) ở người bị bệnh phải dùng corticosteroid lâu dài như viêm khớp dạng thấp.

Dược động học

Hấp thu qua đường uống của etidronat dinatri thay đổi và phụ thuộc vào liều. Thức ăn làm giảm hấp thu thuốc ở đường tiêu hóa. Sau khi uống, từ 1 đến 6% liều etidronat dinatri được hấp thu. Thuốc không chuyển hóa. Etidronat dinatri nhanh chóng được loại khỏi máu và có nửa đời trong huyết tương khoảng 6 giờ. Khoảng 50% liều thuốc đào thải ra nước tiểu trong vòng 24 giờ; phần còn lại hấp phụ ở xương rồi đào thải từ từ. Nửa đời của etidronat dinatri trong xương vượt quá 90 ngày. Lượng etidronat dinatri không được hấp thu sẽ được thải qua phân.

Sau khi truyền tĩnh mạch liều duy nhất 15 mg etidronat dinatri ở người lớn khỏe mạnh, phần lớn của liều tiêm truyền đào thải nhanh qua nước tiểu dưới dạng không đổi. Thời gian lưu trung bình của thuốc trong khu vực trao đổi khoảng 8,7 giờ (từ 6,9 - 10 giờ) và nửa đời thải trừ trong huyết tương khoảng 6 giờ (từ 4,8 - 6,9 giờ).

Chỉ định

Điều trị triệu chứng bệnh xương Paget từ vừa đến nặng.

Dự phòng và điều trị cốt hóa lạc chỗ sau tạo hình toàn bộ khớp háng và sau chấn thương cột sống. Dự phòng và điều trị loãng xương do dùng corticosteroid kéo dài.

Chống chỉ định

Quá mẫn với etidronat dinatri.

Không dùng etidronat dinatri đường tĩnh mạch cho người bệnh có nồng độ creatinin huyết thanh từ 5 mg/dl trở lên.

Nhuyễn xương biểu hiện rõ về lâm sàng.

Thận trọng

Người bệnh cần được dinh dưỡng đầy đủ, đặc biệt là calci và vitamin D. Phải tạm dừng điều trị cho một số người bệnh bị viêm ruột vì có thể gây ỉa chảy, nhất là khi dùng liều cao.

Vì etidronat dinatri bài tiết qua thận, nên cần thận trọng khi dùng cho người bị suy thận. Chỉ được dùng etidronat dinatri đường tĩnh mạch cho người bệnh có nồng độ creatinin huyết thanh 2,5 - 4,9 mg/dl, sau khi đã đánh giá cẩn thận tình trạng thận và/hoặc lợi ích của điều trị tăng calci huyết vượt trội đáng kể so với nguy cơ có thể làm xấu đi chức năng thận. Nhưng hiện nay có những bisphosphonat khác thích hợp hơn khi người bệnh đã được tiếp nước đầy đủ.

Tính an toàn và hiệu quả của etidronat dinatri uống hoặc truyền tĩnh mạch cho trẻ em chưa được xác định. Etidronat dinatri đã được sử dụng cho trẻ em để dự phòng cốt hóa lạc chỗ hoặc vô hóa mô mềm với liều người lớn điều chỉnh theo thể trọng. Tuy nhiên, đã có thông báo (không thường xuyên) về hội chứng còi xương ở trẻ em uống etidronat dinatri với liều 10 mg/kg/ngày trong khoảng 1 năm hoặc lâu hơn. Những biến đổi X - quang ở đầu xương kết hợp với chậm cốt hóa của xương và sụn cùng các triệu chứng đôi khi kèm theo đều hồi phục sau khi ngừng thuốc ở những trẻ em này.

Liệu pháp etidronat dinatri khi uống với liều 20 mg/kg/ngày trên 6 tháng có thể tăng nguy cơ gãy xương ở một số người bệnh bị bệnh xương Paget. Nguy cơ càng lớn ở người bị bệnh Paget lan tỏa, có tiền sử gãy xương nhiều và bệnh tiến triển nhanh. Các xương dài chủ yếu bị tổn thương tiêu xương, đặc biệt ở người không đáp ứng với thuốc. Do đó, phải giám sát chặt chẽ bằng X - quang và bằng xét nghiệm sinh hóa để ngừng thuốc kịp thời. Một số ít số liệu cho thấy có thể xảy ra nhuyễn xương từng ô ngay cả với liều thấp (5 - 8 mg/kg/ngày, uống) và góp phần làm gãy xương. Vì tỷ lệ sarcoma xương tăng ở người bệnh xương Paget, tổn thương xương cần phải được đánh giá cẩn thận để phân loại 2 tổn thương do bệnh Paget và sarcoma.

Thời kỳ mang thai

Thông qua tác dụng trên cân bằng calci nội môi và chuyển hóa xương, etidronat dinatri có thể gây tổn hại cho thai nhi và trẻ sơ sinh. Trong các nghiên cứu trên động vật, đã thấy những trường hợp tạo xương không hoàn chỉnh. Không loại trừ tình trạng này cũng có thể xảy ra ở người. Do đó, không được dùng etidronat dinatri trong thời gian mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không biết rõ etidronat dinatri có bài xuất vào sữa mẹ hay không. Phải thận trọng khi dùng thuốc này cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR thường gặp nhất là buồn nôn và ỉa chảy, nhưng chủ yếu là do liều cao. Hiếm xảy ra với liều 5 mg/kg/ngày.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, ỉa chảy.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Da: Phù mạch, mày đay, ban đỏ và nốt sần, ngứa.

Khác: Tăng nguy cơ gãy xương ở người bệnh xương Paget, nếu điều trị dài hạn với liều cao.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Chung: Rụng tóc, dị cảm, nhức đầu.

Máu: Mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, giảm cả 3 dòng tế bào máu.

Tiêu hóa: Loét thủng dạ dày, viêm dạ dày, K dạ dày, Hội chứng Barrett.

Da: Ban đỏ da dạng.

Hô hấp: Hen nặng thêm, viêm lưỡi.

Cơ - xương: Đau khớp.

Thần kinh: Bệnh thần kinh ngoại biên.

Tâm thần: Lú lẫn.

Chú giải về ADR: Etidronat dinatri liều cao ảnh hưởng đến sự ngấm khoáng và ở người bệnh xương Paget, có thể dẫn đến tăng nguy cơ gãy xương. Điều này đã thấy khi dùng liều trên 20 mg/kg trong hơn 3 tháng. Với người bệnh gãy xương, việc điều trị phải ngừng trong suốt thời gian xương đang liền.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Etidronat dinatri được uống với liều duy nhất mỗi ngày. Tuy nhiên, nếu thấy bụng khó chịu, có thể chia nhỏ liều. Để thuốc được hấp thu tối đa, người bệnh phải tránh dùng các chất sau đây trong vòng 2 giờ trước và sau khi uống thuốc: Thức ăn, đặc biệt thức ăn chứa nhiều calci như sữa hoặc sản phẩm sữa, vitamin có bổ sung chất khoáng, các chất chống acid chứa kim loại như calci, sắt, magnesi hoặc nhôm. Thuốc uống với nước hoặc nước ép hoa quả.

Bệnh xương Paget:

Uống liều thông thường duy nhất 5 mg/kg mỗi ngày, kéo dài không quá 6 tháng; dùng liều 10 mg/kg/ngày, kéo dài không quá 3 tháng dành cho người bệnh nặng; liều tối đa 20 mg/kg/ngày. Việc điều trị lại chỉ được bắt đầu: 1) sau một thời gian tối thiểu là 3 tháng không dùng etidronat dinatri; 2) có bằng chứng sinh hóa, triệu chứng hoặc dấu hiệu khác là bệnh đang tiến triển. Các phác đồ điều trị lại cũng giống như lần điều trị ban đầu.

Theo dõi: Phải đo phosphat huyết thanh, phosphatase kiềm huyết thanh và (nếu có thể) hydroxyprolin trong nước tiểu trước khi bắt đầu điều trị và cứ 3 tháng một lần.

Cốt hóa lạc chỗ: Các phác đồ điều trị sau đây đã cho thấy có hiệu lực.

Người bệnh thay thế khớp háng toàn bộ: 20 mg/kg/ngày, trong 1 tháng trước và 3 tháng sau phẫu thuật. Tổng thời gian điều trị là 4 tháng.

Người bệnh thương tổn tủy sống: 20 mg/kg/ngày, trong 2 tuần, sau đó là 10 mg/kg/ngày trong 10 tuần. Tổng thời gian điều trị là 12 tuần. Phải bắt đầu điều trị bằng etidronat dinatri càng sớm càng tốt sau khi bị tổn thương, tốt nhất là trước khi có bằng chứng về cốt hóa lạc chỗ.

Việc điều trị lại cho thay thế khớp háng toàn bộ chưa được nghiên cứu.

Loãng xương do corticosteroid (dự phòng và/hoặc điều trị): Uống etidronat dinatri theo một chu trình gián đoạn (như 400 mg/ngày trong 2 tuần, cách nhau 3 tháng) thường phối hợp với calci (như 500 mg/ngày) và vitamin D bổ sung trong 10 - 11 tuần còn lại của mỗi chu trình hoặc cho liên tục. Khi dùng để dự phòng loãng xương do corticosteroid, etidronat được khuyến cáo cho kéo dài khi liệu pháp corticosteroid tiếp tục.

Điều chỉnh liều khi suy thận:

Creatinin huyết thanh từ 2,5 - 4,9 mg/dl: Dùng thận trọng.

Creatinin huyết thanh ≥ 5 mg/dl: Không khuyến cáo dùng.

Tương tác thuốc

Thuốc chống ung thư: Nghiên cứu trên động vật cho thấy etidronat dinatri không ảnh hưởng đến tác dụng chống ung thư của carmustin, cyclophosphamid, doxorubicin, hoặc fluorouracil.

Warfarin: Có vài thông báo về tăng thời gian prothrombin ở người bệnh khi dùng etidronat dinatri cùng với liều pháp warfarin. Phải theo dõi thời gian prothrombin, thời gian Quick hay tỷ lệ

prothrombin ở người bệnh dùng warfarin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén etidronat dinatri trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ dưới 40 °C, tốt nhất là ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Cho tới nay còn ít kinh nghiệm lâm sàng về quá liều etidronat dinatri cấp. Triệu chứng quá liều bao gồm hạ calci huyết, ỉa chảy, buồn nôn, nôn, dị cảm, co cứng cơ, hôn mê.

Sau khi uống quá liều etidronat dinatri cấp, rửa dạ dày có thể loại được phần thuốc chưa được hấp thu. Sau khi uống hoặc tiêm quá liều etidronat dinatri, biện pháp thông lệ để điều trị hạ calci huyết là tiêm một muối calci (thí dụ tiêm tĩnh mạch calci gluconat) sẽ hồi phục được lượng ion calci và giảm bớt triệu chứng hạ calci huyết. Điều trị bằng etidronat dinatri liên tục kéo dài (quá liều mạn) gây hội chứng thận hư và gãy xương.

ETOMIDAT

Tên chung quốc tế: Etomidate

Mã ATC: N01AX07

Loại thuốc: Thuốc mê đường tĩnh mạch

Dạng thuốc và hàm lượng

Óng tiêm 2 mg/ml dạng nhũ dịch tiêm truyền tĩnh mạch, óng 10 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Etomidat là dẫn chất carboxyl hóa của imidazol, có tác dụng an thần, gây ngủ được sử dụng làm thuốc mê đường tĩnh mạch. Với liều khởi mê tiêm tĩnh mạch 0,2 đến 0,3 mg/kg ở người lớn, tác dụng gây ngủ đến ngay trong vòng 60 giây và duy trì trong khoảng 6 đến 10 phút.

Cơ chế tác dụng trên hệ thần kinh trung ương của etomidat chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn nhưng được cho là có liên quan một phần đến khả năng tăng cường hoạt tính của chất trung gian dẫn truyền ức chế hệ thần kinh trung ương là acid gamma-amino butyric (GABA) thông qua tương tác với phức hợp thụ thể GABA_A.

Tác dụng ức chế thần kinh trung ương (ở các mức độ khác nhau từ tạo ra giấc ngủ nhẹ đến hôn mê sâu) của etomidat phụ thuộc vào liều dùng. Thay đổi trên điện não đồ sau khi khởi mê bằng etomidat cho thấy các giai đoạn gây mê tương tự như khi khởi mê bằng các barbiturat. Etomidat còn có tác dụng giảm lưu lượng tưới máu não, giảm áp lực nội sọ và áp suất nội nhãn. Etomidat không có tác dụng giảm đau và có thể gây co giật cơ.

Etomidat rất ít ảnh hưởng đến huyết động do đó làm giảm tần suất và mức độ nặng của các tác dụng không mong muốn trên tim mạch so với các thuốc gây mê đường tĩnh mạch khác. Như vậy, trong số các thuốc dùng để khởi mê, etomidat tỏ ra thích hợp nhất để duy trì ổn định huyết động trên người bệnh có bệnh mạch vành, bệnh cơ tim, bệnh mạch não hoặc có giảm khối lượng tuần hoàn. Hơn nữa, etomidat ít gây ức chế hô hấp hơn propofol và barbiturat ở mức liều tương đương để khởi mê. Etomidat không gây giải phóng histamin ở liều khuyến cáo để khởi mê nên tránh được phản ứng dị ứng làm tăng sức cản đường hô hấp.

Hạn chế chính của etomidat là thường gây nôn và buồn nôn cũng như tác dụng ức chế enzym cần thiết cho quá trình sinh tổng hợp hormon tủy thượng thận, do đó có thể ức chế đáp ứng với stress thông qua cortisol. Etomidat có thể ức chế tuyến thượng thận, đặc biệt khi truyền thuốc liên tục, do đó không nên dùng để duy trì mê kéo dài. Bệnh nhân sau khi gây mê bằng etomidat hồi tinh nhanh và không có tác dụng khó chịu (nhức đầu, buồn nôn).

Dược động học

Sau khi tiêm tĩnh mạch, etomidat nhanh chóng được phân bố đến hệ thần kinh trung ương, sau đó nhanh chóng bị thải trừ khỏi mô não và tái phân bố đến các mô khác tạo ra mô hình dược động học phức tạp kiểu 3 ngắn của thuốc. Thuốc được phân bố trước tiên đến các cơ quan được tưới máu nhiều nhất, điều này giải thích tại sao hầu như thuốc lại có tác dụng tức thời sau khi tiêm. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương của etomidat khoảng 75%. Thể tích phân bố của thuốc lớn, khoảng 4,5 lít/kg. Nồng độ hữu hiệu trong huyết tương để tạo ra tác dụng gây ngủ vào khoảng 0,3 microgram/ml. Thời gian duy trì tác dụng gây ngủ ngắn (3 - 5 phút) sau khi tiêm liều thường dùng để khởi mê (0,3 mg/kg), thời gian này phụ thuộc vào liều dùng. Quá trình hồi tỉnh diễn ra nhanh tương tự như thiopental nhưng diễn ra chậm hơn propofol.

Thuốc nhanh chóng bị chuyển hóa ở gan, chủ yếu bằng phản ứng hydroxyl hóa để tạo thành dẫn chất chuyển hóa acid carboxylic của etomidat không còn hoạt tính. Khoảng 75% liều dùng được đào thải ra ngoài nước tiểu trong vòng 24 giờ trong đó chủ yếu (khoảng 80%) dưới dạng chất chuyển hóa không hoạt tính. Khoảng 10% và 13% liều dùng theo thứ tự được đào thải qua mật và phân. Thuốc có khả năng qua được nhau thai và được bài xuất vào sữa mẹ.

Nửa đời trong huyết tương của etomidat khoảng 75 phút. Ở người cao tuổi, có sự giảm thể tích phân bố và độ thanh thải của etomidat, làm kéo dài nửa đời thải trừ của thuốc. Ở bệnh nhân xơ gan, nửa đời thải trừ của thuốc cũng tăng. Cần cân nhắc đến các yếu tố này khi truyền thuốc liên tục cho bệnh nhân xơ gan hoặc cho người cao tuổi.

Chỉ định

Etomidat được chỉ định làm thuốc mê đường tĩnh mạch để:

Khởi mê: Etomidat đặc biệt phù hợp cho các bệnh nhân có suy giảm chức năng tuân hoàn hoặc hô hấp

Duy trì mê trong các phẫu thuật ngắn: Phối hợp với các thuốc mê hô hấp như nitro oxyd và oxy.

Hiện chưa có đủ dữ liệu khuyến cáo sử dụng etomidat để duy trì mê trong các phẫu thuật kéo dài.

Chống chỉ định

Có tiền sử quá mẫn với etomidat.

Thận trọng

Chỉ sử dụng etomidat qua đường tiêm tĩnh mạch.

Không nên sử dụng etomidat kéo dài do tác dụng ức chế tuyến thượng thận, giảm nồng độ cortisol và aldosteron huyết thanh đã được ghi nhận khi dùng liều 0,3 mg/kg để khởi mê. Cần đặc biệt lưu ý theo dõi nồng độ cortisol huyết thanh và cân nhắc điều trị bão tồn tuyến thượng thận bằng corticosteroid cho các bệnh nhân có stress nặng được gây mê bằng etomidat.

Cử động cơ xương bất thường chủ yếu theo kiểu múa giật, đôi khi dưới dạng co cứng thường gấp (tỷ lệ trung bình khoảng 32%) sau khi tiêm tĩnh mạch etomidat. Rối loạn này có thể xảy ra đối xứng 2 bên hoặc chỉ xảy ra chủ yếu ở 1 bên cánh tay đã đặt đường truyền tĩnh mạch etomidat.

Không nên sử dụng etomidat trong các phẫu thuật hoặc thủ thuật sản khoa bao gồm mổ lấy thai do tính an toàn của etomidat trong giai đoạn mang thai và lúc sinh chưa được nghiên cứu đầy đủ.

Dộ an toàn và hiệu quả của etomidat trong khởi mê và duy trì mê ở trẻ em dưới 10 tuổi chưa rõ. Cần hết sức thận trọng khi sử dụng thuốc cho trẻ em.

Cần thận trọng theo dõi chức năng thận và cân nhắc liều dùng khi sử dụng etomidat cho người cao tuổi do khả năng ức chế tim (giảm nhịp tim và giảm cung lượng tim), giảm huyết áp trung bình đã được ghi nhận ở đối tượng này, đặc biệt trên người bệnh tăng huyết áp.

Cần thận trọng khi sử dụng etomidat cho bệnh nhân có tiền sử động

kinh, suy giảm chức năng gan, phụ nữ mang thai, phụ nữ đang cho con bú, có rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp.

Thời kỳ mang thai

Chưa có dữ liệu về tác dụng gây dị tật thai và độc tính với bào thai được phát hiện trên động vật thực nghiệm. Trên người, chưa có sự khác biệt giữa nhóm trẻ sinh có mẹ sử dụng etomidat với nhóm có mẹ sử dụng các thuốc an thần khác. Đã quan sát thấy hiện tượng giảm cortisol huyết thanh thoáng qua, duy trì trong khoảng 6 giờ ở trẻ sau khi mẹ dùng etomidat nhưng nồng độ cortisol vẫn ở trong giới hạn bình thường. Do vậy, không nên sử dụng etomidat trong thai kỳ, trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc bài xuất qua sữa mẹ. Vì vậy cần hết sức thận trọng khi sử dụng etomidat cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Dau tại vị trí tiêm, cử động bất thường ở mắt (20%) và cơ xương (32%) (kiểu múa giật, co cứng).

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Rối loạn thông khí (tăng hoặc giảm), ngừng thở (kéo dài khoảng 5 - 90 giây), co thắt thanh quản (có thể liên quan đến tình trạng tắc nghẽn một phần đường hô hấp sẵn có trên người bệnh), tăng huyết áp, hạ huyết áp, loạn nhịp chậm, co giật (trên người bệnh có tiền sử động kinh kháng thuốc), nôn và buồn nôn sau phẫu thuật. Rất hiếm khi gặp các phản ứng dị ứng như phản ứng phản vệ, co thắt phế quản.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tần suất xuất hiện các cử động bất thường có thể được giảm thiểu bằng cách tiêm tĩnh mạch 0,1 mg fentanyl ngay trước khi khởi mê bằng etomidat.

Dau tại vị trí tiêm có thể giảm khi đưa thuốc qua các tĩnh mạch lớn ở cánh tay thay cho đưa thuốc qua các tĩnh mạch ở mu bàn tay. Sử dụng các thuốc giảm đau opioid ở giai đoạn tiền mê cũng làm giảm tác dụng không mong muốn này của etomidat.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Etomidat được dùng qua đường tiêm tĩnh mạch trực tiếp, không pha loãng. Không nên truyền tĩnh mạch kéo dài etomidat. Etomidat nên được sử dụng bởi bác sĩ gây mê và trong điều kiện có đủ phương tiện để kiểm soát các tai biến có thể xảy ra do thuốc. Etomidat tương hợp với các thuốc thường sử dụng trong tiền mê (atropin, scopolamin, benzodiazepin, barbiturat). Cần kiểm tra cẩn thận ống thuốc trước khi dùng bằng mắt thường và nếu phát hiện các tiêu phân bất thường hay sự biến màu của dung dịch thì phải loại bỏ. Trước khi khởi mê bằng etomidat, bệnh nhân cần được sử dụng các thuốc tiền mê (benzodiazepin, barbituric, thuốc giảm đau opioid, thuốc kháng cholinergic).

Liều dùng cho người lớn: Do đáp ứng với etomidat thay đổi giữa các cá thể nên cần hiệu chỉnh liều theo đáp ứng của bệnh nhân, theo tuổi, tình trạng lâm sàng và các bệnh lý mắc kèm. Cần dò liều etomidat theo đáp ứng lâm sàng của người bệnh.

Khởi mê: Người lớn và trẻ em trên 10 tuổi, tiêm tĩnh mạch chậm 0,3 mg/kg (dao động từ 0,2 đến 0,6 mg/kg) trong vòng 30 đến 60 giây.

Duy trì mê khi phối hợp với các thuốc mê khác trong phẫu thuật ngắn thường nhỏ hơn liều khởi mê.

Người cao tuổi: Cần giảm liều, có thể dùng bắt đầu từ 0,15 đến 0,2 mg/kg sau đó hiệu chỉnh liều tùy theo đáp ứng lâm sàng.

Bệnh nhân suy gan: Cần giảm liều.

Liều dùng cho trẻ em để khởi mê: Trẻ em từ 1 tháng tuổi đến 18 tuổi: Tiêm tĩnh mạch chậm 0,15 đến 0,3 mg/kg. Trẻ em dưới 10 tuổi có thể phải dùng liều 0,4 mg/kg.

Tương tác thuốc

Tăng tác dụng và độc tính của etomidat: Các thuốc mê, thuốc an thần, thuốc ngủ và các thuốc giảm đau opioid có tác dụng hiệp đồng ức chế hệ thần kinh trung ương với etomidat. Cần cẩn nhắc giảm liều các thuốc mê, thuốc an thần, thuốc ngủ, các thuốc giảm đau opioid trong trường hợp cần thiết.

Độ ổn định và bảo quản

Ông tiêm nên được bảo quản ở phòng có thể kiểm soát được nhiệt độ (không quá 25 °C).

Tương kỵ

Etomidat tương kỵ với acid ascorbic (vitamin C), vecuronium bromid.

Quá liều và xử trí

Thông tin về quá liều của etomidat còn rất hạn chế.

Triệu chứng quá liều cấp: Ngủ sâu nhưng không kèm theo sự thay đổi huyết động (liều 250 mg, gấp 10 lần liều thường dùng).

Xử trí: Chưa có phương pháp giải độc đặc hiệu, chủ yếu điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Etemide Lipuro.

ETOPOSID

Tên chung quốc tế: Etoposide.

Mã ATC: L01CB01.

Loại thuốc: Chống ung thư (dẫn chất podophylotoxin).

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang mềm gelatin 50 mg và 100 mg.

Dung dịch đậm đặc để pha tiêm 20 mg etoposid/ml: Lọ 5 ml, 7,5 ml, 10 ml, 12,5 ml, 25 ml, 50 ml.

Lọ bột pha tiêm chứa etoposid phosphat tương đương với 100 mg, 500 mg và 1 g etoposid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Etoposid có tác dụng làm ngừng giai đoạn trung kỳ trên nguyên bào sợi của gà con, nhưng tác dụng chính của nó ở các tế bào động vật có vú là ở giai đoạn G₂. Có 2 đáp ứng khác nhau tùy theo liều. Ở nồng độ cao (≥ 10 microgam/ml) *in vitro*, các tế bào tham gia quá trình phân bào bị phân giải. Ở nồng độ thấp (0,3 - 10 microgam/ml) các tế bào bị ức chế ở giai đoạn tiền kỳ. Thuốc không ức chế tập hợp sợi thoái. Tác dụng chủ yếu của etoposid ở mức đại phân tử là làm gãy chuỗi DNA do tương tác với DNA topoisomerase II hoặc tạo thành các gốc tự do.

Etoposid phosphat là một tiền thuốc, tan được trong nước. 113,6 mg etoposid phosphat tương đương với 100 mg etoposid. Liều tiêm tĩnh mạch của etoposid phosphat được tính trên cơ sở liều của etoposid dạng base.

Dược động học

Dùng đường uống, độ hấp thu của thuốc có thay đổi, trung bình khoảng 50% liều etoposid được hấp thu. Thời gian đạt nồng độ

đỉnh trong huyết thanh sau khi uống là 1 - 1,5 giờ. Thuốc được phân bố nhanh và nồng độ trong huyết tương giảm theo 2 pha với nửa đời phân bố khoảng 1,5 giờ và nửa đời thải trừ cuối cùng từ 3 - 19 giờ. Thể tích phân bố trung bình ở giai đoạn ổn định từ 18 - 29 lít hay từ 7 - 17 lít/m² ở người lớn và 5 - 10 lít/m² ở trẻ em. Thuốc qua hàng rào máu - não rất ít với nồng độ ở dịch não tuy bằng 1 - 10% nồng độ thuốc trong huyết tương. Nồng độ thuốc trong phổi bình thường cao hơn trong trường hợp phổi bị di căn và tại khối u nguyên phát bằng tai mô bình thường của cơ tử cung. Thuốc liên kết chặt chẽ với protein huyết tương, khoảng 94 - 97% *in vitro* và được chuyển hóa ở gan thành dẫn chất hydroxy acid và cislacon. Etoposid phosphat được chuyển hóa nhanh và hoàn toàn thành etoposid ở huyết tương trước khi etoposid được chuyển hóa tiếp ở gan. Etoposid bài xuất theo nước tiểu và phân dưới dạng nguyên vẹn và các chất chuyển hóa. Khoảng 45% lượng thuốc được bài xuất qua nước tiểu trong 72 giờ, trong đó 2/3 ở dạng không biến đổi; 16% lượng thuốc được bài tiết theo phân và 6% hoặc ít hơn được bài tiết qua mật. Không thấy có sự khác nhau về chuyển hóa và bài tiết etoposid giữa đường uống và đường truyền tĩnh mạch.

Chỉ định

Etoposid được dùng đơn độc hay thường kết hợp với các thuốc hủy khối u khác trong điều trị ung thư tinh hoàn kháng trị đã qua phẫu thuật, hóa trị liệu và điều trị bằng tia xạ; trong điều trị carcinoma phổi tế bào nhô (ung thư phổi tế bào nhô). Thuốc cũng đã được thử nghiệm trong điều trị các khối u đặc khác bao gồm các khối u ở não, đường tiêu hóa, buồng trứng, tuyến ức, các khối u lá nuôi khi có thai và một số trường hợp ung thư ở trẻ em. Thuốc còn được sử dụng để điều trị u lympho Hodgkin và không Hodgkin, điều trị ung thư bạch cầu cấp không thuộc dòng lympho (bệnh bạch cầu cấp dòng tủy) hay trong sarcoma Ewing, u Wilms (u nguyên bào thận), u nguyên bào thần kinh, u gan và sarcoma Kaposi kết hợp bệnh AIDS.

Chóng chỉ định

Suy tủy xương nhất là sau khi điều trị bằng tia xạ hay hóa trị liệu; trong trường hợp suy thận.

Người bệnh có tiền sử quá mẫn với etoposid hay bất kỳ thành phần nào có trong thuốc.

Suy gan nặng

Không tiêm epotosid vào các khoang, hốc vì thường gây tử vong.

Thận trọng

Chi định dùng etoposid phải do những chuyên gia có kinh nghiệm điều trị thuốc chống ung thư. Phải cẩn thận khi tiêm tĩnh mạch để tránh ra ngoài mạch. Trường hợp có những dấu hiệu hoại tử nên đến ngay phẫu thuật viên tạo hình. Người bệnh phải được theo dõi thường xuyên khả năng suy tủy cả trong và sau điều trị. Khi bắt đầu điều trị và trước mỗi chu kỳ điều trị tiếp bằng etoposid cần làm các xét nghiệm: Số lượng tiểu cầu, hemoglobin, số lượng và công thức bạch cầu. Nếu trước khi điều trị bằng etoposid, người bệnh đã được điều trị bằng tia xạ và/hoặc bằng hóa học thì phải chờ một khoảng thời gian thích hợp để phục hồi tủy xương. Nếu số lượng bạch cầu giảm xuống dưới 2 000/mm³, phải hoãn liệu trình điều trị, thường là trong vòng 10 ngày, cho tới khi các thành phần máu trở về mức có thể chấp nhận được (tiểu cầu trên 100 000/mm³, bạch cầu khoảng 4 000/mm³).

Định kỳ theo dõi công thức máu ngoại vi và chức năng gan.

Cần kiểm tra nhiễm khuẩn trước khi bắt đầu điều trị bằng etoposid. Các thử nghiệm *in vitro* cho thấy etoposid là chất gây đột biến.

Những người bệnh có albumin huyết thanh thấp có thể tăng nguy cơ bị ngộ độc do etoposid.

Đã ghi nhận chất hóa dẻo diethylhexyl phtalat (chất gây độc tính

mạnh và gây ung thư) thoi ra túi và dây truyền bằng PVC khi sử dụng cho thuốc tiêm etoposid chứa polysorbat 80, do vậy không nên dùng túi và dây truyền PVC cho etoposid.

Thời kỳ mang thai

Etoposid có thể gây hại cho bào thai khi điều trị cho phụ nữ mang thai, nhưng lợi ích tiềm năng khi sử dụng thuốc này có thể chấp nhận được trong một số hoàn cảnh mặc dù có thể có nguy cơ cho thai. Thuốc đã được chứng minh gây quái thai và độc cho thai trên chuột nhắt và chuột cống ở những liều bằng 1 - 5% liều điều trị cho người, tính theo diện tích cơ thể. Chưa có những nghiên cứu đầy đủ và có kiểm tra về sử dụng etoposid ở người mang thai. Tuy vậy, cần khuyên tránh mang thai trong khi dùng thuốc này. Etoposid chỉ được sử dụng trong thời kỳ mang thai ở những tình trạng đe dọa tính mạng hoặc bệnh nặng mà không dùng được các thuốc khác an toàn hơn hoặc không có thuốc khác có hiệu quả. Khi thuốc bắt buộc phải dùng trong thời kỳ mang thai hoặc người bệnh phát hiện có thai khi đang dùng thuốc, thì phải thông báo cho người đó về tiềm năng nguy hại cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Etoposid được bài tiết vào sữa mẹ. Không nên cho con bú trong khi đang dùng hóa trị liệu vì nguy cơ cho trẻ nhỏ (tác dụng không mong muốn, tính gây đột biến và gây ung thư).

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Rụng tóc: Có thể hồi phục, thường gặp trên 66% người bệnh; đôi khi rụng hết.

Nội tiết và chuyển hóa: Suy giảm buồng trứng (38%), mất kinh.

Tiêu hóa: Buồn nôn/nôn (31 - 43%), chán ăn (10 - 13%), tiêu chảy (1 - 13%), viêm màng nhầy/viêm thực quản (liều cao), viêm dạ dày (1 - 6%), đau bụng (đến 2%).

Huyết học: Thiếu máu, giảm bạch cầu (thường không có triệu chứng, đôi khi biểu hiện là sốt hay ớn lạnh, ho hay khàn giọng, đau vùng thắt lưng hay sườn, đái buốt hay đái khó, giảm tiểu cầu (thường không có triệu chứng, ít gặp xuất huyết hay bầm tím, phân đen như hắc ín, có máu trong nước tiểu hoặc trong phân, có những vết lấm tím đỏ ở da), bệnh thiếu máu (đến 33%). Giảm bạch cầu: Số lượng bạch cầu thường thấp nhất sau điều trị 7 - 14 ngày (60 - 91%; cấp độ 4: 3 - 17%; khởi phát: 5 - 7 ngày; giảm nhiều nhất: 7 - 14 ngày; phục hồi: 21 - 28 ngày). Giảm tiểu cầu: (22 - 41%; cấp độ 3/4: 1 - 20%; giảm nhiều nhất 9 - 16 ngày). Sự phục hồi thường sau 20 ngày ngừng thuốc nhưng có thể lâu hơn.

Tim mạch: Hạ huyết áp (1 - 2% do truyền nhanh).

Gan: Nghiêm độc gan (đến 3%).

Thần kinh: Viêm thần kinh ngoại vi (1 - 2%), các ảnh hưởng bất lợi lên hệ TKTW.

Phản vệ: 1 - 2% khi truyền tĩnh mạch, đặc trưng bằng ớn lạnh, sốt, tăng nhịp tim, co thắt phế quản, khó thở và/hoặc hạ huyết áp.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Viêm miệng, ỉa chảy.

Thần kinh: Nghiêm độc thần kinh trung ương (mệt mỏi bất thường).

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Huyết học: Bệnh bạch cầu cấp, có hay không có giai đoạn tiền bệnh bạch cầu.

Phản vệ: Các phản ứng phản vệ có thể gây tử vong.

Thần kinh: Đi đứng khó khăn, ngón chân ngón tay tê cứng hay nhu bị kim châm, yếu, co giật.

Tim mạch: Nhồi máu cơ tim, suy tim sung huyết, hạ huyết áp, tăng nhịp tim, đờ bừng.

Biểu hiện khác: Viêm tĩnh mạch do hóa chất, đau ở vị trí tiêm, đau bụng, loạn vị giác, táo bón, khó nuốt, mù vò não tạm thời,

viêm phổi kẽ/xơ phổi, nhiễm sắc tố, viêm da, hội chứng Stevens-Johnson, mày đay, ngứa nặng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trường hợp hạ huyết áp: Ngừng truyền thuốc, truyền dịch và điều trị hỗ trợ khác sau đó bắt đầu truyền thuốc lại với tốc độ chậm hơn. Nếu có hiện tượng phản vệ phải ngừng truyền ngay và dùng các thuốc gây tăng huyết áp, adrenocorticoid, kháng histamin hay các chất làm tăng thể tích máu khi cần thiết.

Liều lượng và cách dùng

Etoposid được dùng uống hoặc truyền tĩnh mạch chậm. Khi uống, uống 01 lần đối với các liều ≤ 400 mg/ngày và nên chia làm 2 - 4 liều nhỏ đối với các liều > 400 mg/ngày. Các dung dịch etoposid không được tiêm tĩnh mạch nhanh. Để giảm nguy cơ phản ứng hạ huyết áp do truyền nhanh, phải truyền trong thời gian ít nhất là 30 - 60 phút.

Liều lượng etoposid phải dựa vào đáp ứng lâm sàng, huyết học và dung nạp của người bệnh và đã hoặc đang có dùng hóa trị liệu, xạ trị hay không, nhằm thu được kết quả điều trị tối đa và tác dụng không mong muốn tối thiểu.

Carcinoma phổi tế bào nhỏ: Truyền tĩnh mạch từ 35 mg/m²/ngày, trong 4 ngày liên cho đến 50 mg/m²/ngày, trong 5 ngày liền, cứ 3 - 4 tuần một đợt. Liều uống gấp đôi liều tiêm truyền, tĩnh tròn đến 50 mg gần nhất.

Ung thư tinh hoàn: Trong điều trị ung thư tinh hoàn kháng trị, liều truyền tĩnh mạch etoposid, có phối hợp với các phác đồ hóa trị liệu, là 50 - 100 mg/m²/ngày trong 5 ngày liền, cứ 3 - 4 tuần một đợt hoặc 100 mg/m²/ngày, vào ngày 1, 3 và 5 trong tuần, cứ 3 - 4 tuần một đợt, 3 hoặc 4 đợt.

Với các loại ung thư khác: Liều lượng thường tương tự như liều dùng điều trị ung thư tinh hoàn kháng trị. Tuy nhiên liều lượng cũng thay đổi khá rộng.

Để điều trị sarcoma Kaposi ở người bệnh AIDS: Etoposid đã được dùng truyền tĩnh mạch với liều 150 mg/m²/ngày, trong 3 ngày liền, cứ 4 tuần một đợt. Số đợt điều trị tùy thuộc vào đáp ứng của người bệnh và phải giám liều, nếu cần, tùy theo tác dụng suy giảm tùy xương của thuốc.

Suy thận, liều khởi đầu cần hiệu chỉnh theo Cl_{cr}:

Cl _{cr} (ml/phút)	> 50	15 - 50	< 15
Etoposid	100% liều	75% liều	< 75% liều

Liều tiếp theo dựa vào độ dung nạp của người bệnh và hiệu quả lâm sàng.

Tổn thương gan: Ảnh hưởng của tổn thương gan đối với bài tiết etoposid chưa được đánh giá đầy đủ. Tuy vậy, cần phải cân nhắc giảm liều etoposid.

Cách pha thuốc:

Dung dịch đậm đặc để pha tiêm:

Etoposid được pha loãng để truyền tĩnh mạch với dung dịch dextrose 5% hoặc natri clorid 0,9% để có nồng độ cuối cùng là 200 - 400 microgam/ml (nồng độ cao hơn 400 microgam/ml, có thể bị túa).

Các chế phẩm có chứa benzyl alcol không được dùng cho trẻ sơ sinh, vì hội chứng độc chết người đã từng xảy ra, bao gồm toan chuyển hóa, ứ ché hệ TKTW, các vấn đề hô hấp, suy thận, hạ huyết áp, co giật, chảy máu nội sọ.

Bột pha tiêm etoposid phosphat:

Bột pha tiêm etoposid phosphat loại lọ tương đương 100 mg etoposid base được pha trong 5 hoặc 10 ml nước cất pha tiêm, hoặc dung dịch 5% dextrose, 0,9% natri clorid, nước pha tiêm có chất kim khuân (alcol benzyl) hoặc dung dịch natri clorid có chất kim khuân (alcol benzyl) để tạo thành dung dịch chứa 20 hoặc

10 mg etoposid/ml (tương đương với 22,7 hoặc 11,4 mg etoposid phosphat/ml tương ứng). Có thể dùng ngay các dung dịch vừa pha trên không cần pha loãng thêm hoặc pha loãng đến nồng độ tương đương với 0,1 mg etoposid/ml trong dung dịch dextrose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Dung dịch etoposid phosphat có thể truyền tĩnh mạch trong khoảng 5 phút đến 3,5 giờ.

Trẻ em: Độ an toàn và hiệu quả của etoposid ở trẻ chưa được xác định. Liều tiêm tĩnh mạch là 60 - 150 mg/m²/ngày trong 2 - 5 ngày, cứ 3 - 6 tuần một đợt. Những chế phẩm etoposid có chứa polysorbate 80 có thể đe dọa tính mạng của trẻ, nhất là trẻ sơ sinh, với triệu chứng: suy gan thận, suy hô hấp, giảm tiêu cầu và cỗ trướng.

Tương tác thuốc

Các tác dụng gây giảm bạch cầu và/hoặc giảm tiểu cầu của etoposid có thể tăng lên khi dùng kết hợp hay vừa mới điều trị những thuốc có cùng tác dụng như thuốc gây suy tủy hoặc tia xạ trị liệu.

Khi dùng etoposid kết hợp với vắc xin virus chết, đáp ứng tạo kháng thể của người bệnh đối với vắc xin có thể bị giảm. Vì vậy nên tính toán dùng cách nhau từ 3 tháng đến 1 năm.

Khi dùng kết hợp với vắc xin virus sống, có thể gây tăng sự sao chép của virus vắc xin, làm tăng các tác dụng phụ của vắc xin và/hoặc làm giảm đáp ứng kháng thể của người bệnh với vắc xin. Vì vậy phải dùng các thuốc này cách xa nhau từ 3 tháng đến 1 năm. Ciclosporin liều cao gây tăng đáng kể nồng độ etoposid trong máu, làm nặng thêm tình trạng suy tủy do etoposid. Cần phải giảm liều etoposid khi dùng phối hợp.

Phenylbutazon, acid salicylic và natri salicylat có thể ảnh hưởng đến sự liên kết protein của etoposid. Nên thận trọng dùng etoposid phosphat với các thuốc như levamisol hydrochlorid vì các thuốc này ức chế hoạt tính của phosphatase, làm giảm thủy phân etoposid phosphat thành etoposid base.

Etoposid có thể làm tăng tác dụng của natalizumab, các chất đối kháng vitamin K. Các thuốc sau có thể làm tăng tác dụng của etoposid: Cyclosporin, các chất ức chế CYP3A4, dasatinib, các chất ức chế P-glycoprotein, trastuzumab.

Các thuốc sau có thể làm giảm tác dụng của etoposid: Các barbiturat, các chất gây tăng cảm ứng CYP3A4, deferasirox, echinacea, các chất gây tăng cảm ứng P-glycoprotein, phenytoin.

Độ ổn định và bảo quản

Nang etoposid nếu được bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8 °C trong hộp kín có thể ổn định trong 24 tháng. Các lọ đựng thuốc tiêm đóng kín ổn định trong 24 tháng ở nhiệt độ thường (25 °C). Dung dịch đã pha loãng 0,2 và 0,4 mg/ml ổn định trong 24 giờ ở 15 - 25 °C, dưới ánh sáng đèn huỳnh quang, khi được đựng trong lọ thủy tinh hay plastic.

Thuốc tiêm etoposid được bảo quản dưới 40 °C, tốt nhất là từ 15 - 30 °C, tránh ánh sáng, trừ những qui định đặc biệt của nhà sản xuất. Khi pha loãng etoposid, nên sử dụng thuốc ngay, nếu không, nên bảo quản dung dịch đã pha không quá 12 giờ ở 15 - 25 °C trừ khi được pha loãng dưới điều kiện vô khuẩn. Đối với etoposid phosphat, sau khi pha thành dung dịch và pha loãng thêm, có thể bảo quản ở điều kiện tủ lạnh (2 - 8 °C) hoặc ở nhiệt độ phòng (20 - 25 °C) trong 24 giờ.

Tương kỵ

Không nên trộn etoposid với bất kỳ một thuốc nào khác.

Quá liều và xử trí

Nếu tiêm tĩnh mạch với liều tổng cộng 2,4 - 3,5 g/m² trong 3 ngày sẽ gây viêm niêm mạc nặng và nhiễm độc tủy. Ngoài ra, còn thấy tình trạng nhiễm toan chuyển hóa và nhiễm độc gan nặng ở những người bệnh dùng liều etoposid cao hơn liều điều trị. Một bệnh nhân

sau khi uống 4 900 mg etoposid trong thời gian 25 ngày đã xuất hiện mệt mỏi, sốt, ho, tiêu chảy, suy giảm miễn dịch và suy tủy giai đoạn 1 và 2. Sau 57 tháng, bệnh nhân vẫn còn suy tủy và suy giảm miễn dịch.

Chưa có thuốc giải độc trong trường hợp quá liều etoposid, chủ yếu là điều trị hỗ trợ và triệu chứng.

Thông tin qui chế

Etoposid 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

Eposin; Etolib; Sintopozid; VP-Gen.

EXEMESTAN

Tên chung quốc tế: Exemestane

Mã ATC: L02BG06

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, ức chế aromatase.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 25 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Exemestan là chất ức chế chọn lọc không hòi phục aromatase steroid. Thuốc có tác dụng ngăn ngừa sự chuyển đổi các androgen thành estrogen ở các mô ngoại vi do đó làm giảm lượng estrogen lưu thông ở bệnh nhân trong khi estrogen là yếu tố tăng trưởng của ung thư vú phụ thuộc estrogen. Khác với anastrozol và letrozol là các thuốc ức chế aromatase không steroid, exemestan có cấu trúc steroid.

Dược động học

Exemestan được hấp thu nhanh ở ống tiêu hóa. Khả dụng sinh học bị hạn chế do chuyển hóa bước đầu ở gan nhưng tăng lên khoảng 40% nếu uống sau bữa ăn có nhiều mỡ. Thuốc được phân bố rộng khắp và gắn nhiều vào protein huyết tương (90%), chủ yếu là gắn vào albumin và acid α₁-glycoprotein. Thời gian đạt nồng độ đỉnh ở huyết tương là 1,2 giờ ở phụ nữ bị ung thư vú. Exemestan bị oxy hóa bởi isoenzym CYP3A4 của cytochrom P₄₅₀ và bị khử bởi aldoketoreductase, tạo ra nhiều chất chuyển hóa không có hoạt tính. Các chất chuyển hóa được đào thải theo nước tiểu (39 - 45%) và theo phân (36 - 48%); dưới 1% liều được bài xuất dưới dạng không thay đổi trong nước tiểu. Nửa đời đào thải cuối cùng của thuốc vào khoảng 24 giờ.

Chỉ định

Ung thư vú giai đoạn muộn ở phụ nữ mãn kinh (tự nhiên hoặc nhân tạo) sau thất bại điều trị bằng thuốc kháng estrogen.

Hỗ trợ điều trị ung thư vú ở giai đoạn sớm, có thụ thể estrogen dương tính ở phụ nữ mãn kinh sau một liệu trình ban đầu bằng tamoxifen kéo dài 2 - 3 năm.

Chống chỉ định

Dị ứng với exemestan hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc. Phụ nữ chưa mãn kinh.

Phụ nữ mang thai hoặc nghi ngờ đang mang thai.

Thận trọng

Tránh nhầm lẫn với thuốc estramustin.

Thuốc có thể gây buồn ngủ, nhược cơ, chóng mặt. Thận trọng khi lái xe, vận hành máy.

Thời kỳ mang thai

Thuốc độc với thai. Không dùng cho phụ nữ mang thai. Phải thông báo cho bệnh nhân biết nguy cơ của thuốc đối với thai nếu có thai trong thời gian trị liệu.

Thời kỳ cho con bú

Tránh dùng cho phụ nữ đang cho con bú. Phải ngừng cho bú nếu dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng phụ của exemestan giống như tác dụng phụ của các thuốc ức chế aromatase (như anastrozol).

Rất thường gặp, ADR >10/100

Tim - mạch: Huyết áp tăng (5 - 15%)

TKTW: Mệt mỏi (8 - 22%), mất ngủ (11 - 14%), đau (13%), nhức đầu (7 - 13%), trầm cảm (6 - 13%)

Da: Đỏ mồ hôi (4 - 18%), rụng tóc (15%)

Nội tiết - chuyển hóa: Cơn bốc hỏa (13 - 21%)

Tiêu hóa: Buồn nôn (9 - 18%), đau bụng (6 - 11%)

Gan: Tăng phosphatase kiềm (14 - 15%)

Cơ xương: Đau khớp (15 - 29%)

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100:

Tim - mạch: Phù (6 - 7%), thiếu máu cơ tim (2%), đau thắt ngực.

Thần kinh trung ương: Chóng mặt (8 - 10%), lo âu (4 - 10%), sốt (5%), lú lẫn, giảm cảm giác.

Da: Viêm da (8%), ngứa, nổi mẩn.

Nội tiết - chuyển hóa: Tăng cân (8%)

Tiêu hóa: ỉa chảy (4 - 10%), nôn (7%), chán ăn (6%), táo bón (5%), tăng cảm giác thèm ăn (3%), khó tiêu hóa.

Niệu - dục: Nhiễm khuẩn đường niệu.

Gan: Bilirubin tăng (5 - 7%)

Cơ xương: Đau lưng (9%), đau chi dưới (9%), viêm xương khớp (6%), yếu cơ (6%), loãng xương (5%), gãy xương bệnh lý (4%), loạn cảm (3%), hội chứng ống cổ tay (2%), chuột rút (2%)

Mắt: Rối loạn nhìn (5%).

Thận: Creatinin tăng (6%)

Hô hấp: Khó thở (10%), ho (6%), viêm phế quản, viêm mũi, viêm xoang, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên.

Khác: Hội chứng giống cúm (6%), tăng tiết mồ hôi (6%), phù bạch huyết, nhiễm khuẩn.

Ít gặp, ADR <1/100

Suy tim. Quá sản nội mạc tử cung. Tăng GGT. Bệnh thần kinh.

Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu (ở bệnh nhân bị ung thư giai đoạn muộn).

Hư xương sụn, huyết khối tắc mạch, tăng transaminase, co quắp ngón tay, polyp tử cung.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phản lối các ADR được cho là do giảm estrogen.

Theo dõi biểu hiện của các tác dụng phụ và điều trị triệu chứng, hỗ trợ.

Để phòng loãng xương: Theo dõi mật độ xương, bổ sung vitamin D và calci trong khẩu phần.

Liều lượng và cách dùng

Uống thuốc sau bữa ăn. Liều uống: 25 mg/ngày; uống 1 lần. Phải duy trì uống thuốc cho đến khi có bằng chứng khỏi u giảm.

Bệnh nhân bị ung thư vú giai đoạn sớm phải dùng thuốc trong thời gian dài tới 5 năm theo tri liệu hỗ trợ tiếp nối (tamoxifen được tiếp theo bằng exemestan). Nếu khối u tái phát thì ngừng exemestan.

Bệnh nhân bị ung thư vú giai đoạn muộn phải dùng exemestan cho đến khi nào có dấu hiệu bệnh tiến triển tốt.

Bệnh nhân cần được bổ sung vitamin D và calci.

Tương tác thuốc

Các thuốc kích thích izoenzym CYP3A4 (ví dụ: Rifampicin, phenytoin, deferasirox) làm giảm nồng độ exemestan. Cần tăng liều exemestan lên 50 mg/ngày ở bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc này.

Hypericum perforatum (cỏ St.John) làm giảm nồng độ exemestan. Không dùng *Cimicifuga racemosa* (thăng ma), *Angelica sinensis* (đương quy) cho người bị ung thư vú phụ thuộc estrogen.

Không dùng đồng thời với các thuốc có estrogen vì các thuốc này làm mất tác dụng của exemestan.

Exemestan làm giảm nồng độ và tác dụng của maraviroc (thuốc ngăn HIV xâm nhập vào lympho T CD4 do chặn receptor CCR5).

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc không đòi hỏi điều kiện đặc biệt nào để bảo quản.

Quá liều và xử trí

Chưa có dữ liệu về ngộ độc do quá liều. Không có thuốc giải độc đặc hiệu với exemestan. Nếu nghi ngờ uống quá liều thì cần theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu sinh tồn, điều trị triệu chứng, điều trị hỗ trợ (ví dụ, bồi phụ nước, điện giải trong trường hợp nôn/ia chảy nồng).

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Aromasin.

FAMCICLOVIR

Tên chung quốc tế: Famciclovir.

Mã ATC: J05AB09; S01AD07.

Loại thuốc: Thuốc kháng virus.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 125 mg; 250 mg; 500 mg; 750 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Famciclovir là một chất tổng hợp, tiền chất của thuốc kháng virus penciclovir. Penciclovir được phosphoryl hóa bởi thymidin kinase của virus thành penciclovir monophosphat rồi chuyển thành penciclovir triphosphat nhờ các kinase trong tế bào. Penciclovir ức chế tổng hợp DNA của virus herpes nên ức chế sự sao chép của virus. Penciclovir chỉ bị phosphoryl hóa ở các tế bào bị nhiễm herpes do vậy nó không ức chế tổng hợp DNA ở các tế bào không bị nhiễm herpes. Tuy penciclovir triphosphat ức chế DNA polymerase của virus yếu hơn khoảng 100 lần aciclovir triphosphat, nhưng nồng độ penciclovir triphosphat có ở trong tế bào bị nhiễm virus cao hơn nhiều và lâu hơn so với aciclovir triphosphat. Nửa đời trong tế bào của penciclovir triphosphat kéo dài từ 7 - 20 giờ làm cho penciclovir triphosphat có tác dụng kháng virus kéo dài.

Thuốc có tác dụng lên virus *Herpes simplex typ 1* (HVS-1), virus *Herpes simplex typ 2* (HVS-2), virus thùy đậu - zona (*Varicella-zoster virus*: VZV), virus *Epstein Barr*. Famciclovir đã từng được dùng để điều trị nhiễm virus viêm gan B (HBV) mạn tính nhưng hiệu quả kém lamivudin nên không được khuyến cáo sử dụng. Famciclovir uống để điều trị herpes zona (*Herpes zoster*), herpes sinh dục và herpes da - niêm mạc. Famciclovir uống, tiêm tĩnh mạch, dùng tại chỗ dưới dạng penciclovir đã được một số nước đồng ý cho sử dụng để điều trị bệnh herpes sinh dục đợt đầu tiên

và các đợt tái phát, bệnh zona cấp, khu trú, nhiễm virus herpes simplex (HSV) ở da - niêm mạc người lớn nhiễm HIV. Ngoài ra, famciclovir cũng được dùng để điều trị herpes quanh miệng ở người lớn có khả năng miễn dịch. Trong điều trị các bệnh này, famciclovir có tác dụng tương tự như aciclovir, valacyclovir.

Các chủng kháng thuốc do đột biến thymidin kinase hoặc DNA polymerase có thể thấy *in vitro* nhưng trong điều trị lâm sàng rất hiếm. Virus herpes kháng aciclovir do thiếu thymidin kinase kháng chéo với penciclovir.

Dược động học

Penciclovir khi uống có sinh khả dụng thấp (5%), trái lại, famciclovir được hấp thu nhanh ở ruột sau khi uống và rất nhanh chóng bị khử acetyl rồi oxy hóa để trở thành penciclovir là dạng có hoạt tính; bởi vậy hầu như không thể phát hiện được famciclovir trong huyết tương hoặc trong nước tiểu. Thức ăn làm chậm hấp thu thuốc nhưng không làm giảm hấp thu. Nồng độ đỉnh trong máu từ 3,3 - 4,2 microgam/ml, đạt được khoảng 1 giờ sau khi uống một liều 500 mg. Tuy bản thân penciclovir hấp thu kém, sinh khả dụng của penciclovir là 77% sau khi uống famciclovir, thể tích phân bố vào khoảng 1 lít/kg, 20 - 25% thuốc gắn vào protein.

Thuốc được đào thải chủ yếu qua nước tiểu (một phần là do óng thận bài tiết) dưới dạng penciclovir (60 - 65%) và dạng tiền chất 6-deoxy; 27% được thải qua phân. Nửa đời của thuốc ở người có chức năng thận bình thường là 2,1 đến 3 giờ; ở người bị suy thận nặng là 10 - 13 giờ. Nửa đời của penciclovir triphosphat trong tế bào bị nhiễm VZV khoảng 7 giờ; trong tế bào bị nhiễm HSV-1 khoảng 10 giờ; trong tế bào bị nhiễm HSV-2 khoảng 20 giờ. Famciclovir không bị chuyển hóa bởi các isoenzym CYP. Thuốc bị đào thải kém ở người suy thận. AUC không bị ảnh hưởng khi cho uống famciclovir ở người có bệnh gan mạn tính còn bù tốt (viêm gan mạn, nghiện rượu, xơ hóa đường mật nguyên phát...). Dược động học chưa được nghiên cứu ở người suy gan mất bù.

Chỉ định

Zona cấp khu trú, làm giảm đau do viêm dây thần kinh sau nhiễm herpes sinh dục cấp và tái phát. Nhiễm virus *Herpes simplex* (HSV) ở da - niêm mạc ở người nhiễm HIV.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với famciclovir.

Có tiền sử không dung nạp galactose, thiếu hụt nặng lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose. Không dùng thuốc dạng viên nén có nhiều lactose làm tá được cho người không dung nạp galactose, người thiếu lactase, người bị rối loạn hấp thu glucose-galactose.

Thận trọng

Người bị suy thận.

Người bị suy gan mất bù.

Tác dụng và an toàn của thuốc ở trẻ dưới 18 tuổi chưa được xác định. Thuốc có thể gây buồn ngủ, ảo giác; bởi vậy không nên lái xe hoặc vận hành máy khi dùng thuốc, nhất là dùng liều cao.

Thời kỳ mang thai

Chưa có dữ liệu đầy đủ về tác dụng của thuốc lên thai. Chỉ sử dụng thuốc cho phụ nữ mang thai khi thực sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ famciclovir và penciclovir có vào sữa không. Phụ nữ cho con bú không nên dùng famciclovir; nếu phải dùng thì không được nuôi con bằng sữa mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, $ADR > 1/100$

Hệ thần kinh: Đau đầu.

Toàn thân: Mệt mỏi.

Tiêu hóa: Buồn nôn, ợ chancy, nôn, đau bụng.

Gan: Tăng transaminase.

Da: Ngứa.

Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$

Vàng da, chóng mặt, nổi mẩn da, nổi ban, buồn ngủ, lú lẫn, ảo giác, sốt.

Hiếm gặp, $ADR < 1/1000$

Viêm xoang, đau toàn thân, đau lưng, cứng cơ, đau khớp.

Ban xuất huyết.

Tăng natri, kali, phosphat huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tác dụng không mong muốn thường nhẹ. Ở người khoẻ mạnh, dưới 1% người bệnh phải ngừng thuốc do ADR nặng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Famciclovir được dùng theo đường uống. Uống thuốc vào lúc đói hoặc lúc no. Phải dùng thuốc thật sớm, ngay sau khi có các triệu chứng hoặc tổn thương: 48 giờ sau nổi mẩn (zona); 6 giờ sau khi có triệu chứng hoặc tổn thương (để ngăn ngừa herpes sinh dục tái phát).

Liều lượng:

Zona: Người lớn, uống: 250 mg/lần, 3 lần/ngày; hoặc 750 mg/ngày uống một lần. Dùng trong 7 ngày. Liều cho bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch là 500 mg/lần, ngày uống 3 lần, dùng trong 10 ngày. Herpes sinh dục đợt đầu: Liều dùng là 250 mg/lần, ngày uống 3 lần, dùng trong 5 ngày. Liều cho bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch là 500 mg/lần, ngày uống 2 lần, dùng trong 7 ngày. Có thể kéo dài thêm nếu chưa hết tổn thương.

Herpes sinh dục đợt tái phát: 125 mg/lần, ngày uống 2 lần, dùng trong 5 ngày hoặc 1 g/lần, ngày uống 2 lần, uống trong 1 ngày. Liều cho bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch là 500 mg/lần, ngày uống 2 lần, dùng trong 7 ngày. Liều này có thể kéo dài đến 14 ngày.

Để ngăn ngừa herpes sinh dục tái phát: 250 mg/lần, ngày uống 2 lần. Bệnh nhân có HIV: 500 mg/lần, ngày uống 2 lần dùng liên tục. Cứ 6 đến 12 tháng lại ngừng điều trị ngăn ngừa để quan sát xem có cần điều trị tiếp không. Nếu thấy tổn thương xuất hiện trở lại, trong 6 giờ phải dùng thuốc tiếp. Để điều trị đợt tái phát của herpes da - niêm mạc ở bệnh nhân nhiễm HIV: 500 mg/lần, ngày uống 2 lần, dùng trong 7 ngày.

Trẻ em: Không khuyến cáo.

Liều dùng ở người bị suy thận: Cần cù vào độ thanh thải creatinin (Clcr) như sau:

Không bị suy giảm miễn dịch:

Điều trị	Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng
Zona, herpes sinh dục đợt đầu	30 - 59 10 - 29	250 mg/lần, ngày 2 lần 250 mg/lần, ngày 1 lần
Đợt cấp tái phát herpes sinh dục	30 - 59 10 - 29	250 mg/lần, ngày 2 lần 125 mg/lần, ngày 1 lần
Ngăn ngừa tái phát herpes sinh dục	≥ 30 10 - 29	250 mg/lần, ngày 2 lần 125 mg/lần, ngày 1 lần

Bị suy giảm miễn dịch:

Điều trị	Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng
Điều trị zona	≥ 40	500 mg/lần, ngày 3 lần.
	30 - 29	250 mg/lần, ngày 3 lần
	10 - 29	125 mg/lần, ngày 3 lần
Điều trị nhiễm Herpes simplex	≥ 40	500 mg/lần, ngày 2 lần.
	30 - 39	250 mg/lần, ngày 2 lần
	10 - 29	125 mg/lần, ngày 2 lần

Bệnh nhân được thâm phân máu: Phải uống famciclovir ngay sau mỗi lần thâm phân vì penciclovir bị lấy đi trong quá trình thâm phân máu.

Không cần điều chỉnh liều ở người có chức năng gan còn bù (sinh khả dụng của penciclovir không bị ảnh hưởng trong viêm gan mạn tính, nghiện rượu, xơ hóa đường mật nguyên phát). Dược động học của famciclovir ở người suy gan mất bù chưa được nghiên cứu. *Chú ý:* Cần tư vấn cho bệnh nhân mắc herpes sinh dục và bạn tình để có sự hiểu biết về bệnh, về sự lây truyền và phối hợp tốt trong điều trị, ngăn ngừa được sự lây truyền sang người lành và sang trẻ sơ sinh.

Tương tác thuốc

Các thuốc được đào thải nhờ quá trình bài tiết tích cực của ống thận (ví dụ: probenecid) có thể làm tăng nồng độ penciclovir trong huyết tương.

Các thuốc bị chuyển hóa nhờ aldehyd oxidase có thể có tương tác.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, ở nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Cho đến nay, chưa có báo cáo nào về dùng quá liều nặng famciclovir trong trường hợp quá liều, điều trị triệu chứng. Một số trường hợp suy thận cấp được báo cáo, nhưng xảy ra ở người có bệnh thận từ trước và dùng liều không thích hợp.

Penciclovir có thể thâm phân máu được. Nồng độ penciclovir trong huyết tương giảm khoảng 75% sau 4 giờ thâm phân máu.

Tên thương mại

Famcino; Famcivir 250.

FAMOTIDIN

Tên chung quốc tế: Famotidine.

Mã ATC: A02BA03.

Loại thuốc: Đối kháng thụ thể histamin H₂.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén, viên nén bao phim: 10 mg, 20 mg, 40 mg.

Viên nang: 20 mg, 40 mg.

Bột pha hỗn dịch uống: 40 mg/5 ml.

Dạng thuốc tiêm: Lọ 20 mg bột đông khô, kèm ống dung môi để pha tiêm.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Famotidin ức chế cạnh tranh tác dụng của histamin tại thụ thể H₂ ở tế bào thành dạ dày, nên làm giảm thể tích bài tiết và giảm nồng độ acid dạ dày cả ở điều kiện cơ bản ban đêm và ban ngày, cũng như khi bị kích thích do thức ăn, do histamin hoặc pentagastrin. Hoạt tính đối kháng histamin ở thụ thể H₂ của famotidin phục hồi chậm, do thuốc tách chậm khỏi thụ thể. So sánh theo phân tử lượng, tác

dụng úc chế bài tiết acid dạ dày do kích thích của famotidin mạnh gấp 20 - 150 lần so với cimetidin và 3 - 20 lần so với ranitidin. Mức độ úc chế bài tiết acid dạ dày (đặc biệt vào ban đêm hoặc khi bị kích thích bởi thức ăn) của famotidin liên quan trực tiếp với liều lượng và thời gian dùng thuốc. Tổng thể tích dịch acid dạ dày làm tiết giảm 55 - 65% sau khi uống một liều 20 mg hoặc dùng đường tĩnh mạch 10 - 20 mg, nhưng giảm nhiều nhất khi dùng đường tĩnh mạch 20 mg. Uống một liều 40 mg vào buổi tối úc chế được tới 95% bài tiết acid dạ dày vào ban đêm và 32% vào ban ngày. Bài tiết acid ở dạ dày trong 24 giờ bị úc chế khoảng 70%.

Do làm giảm thể tích dịch bài tiết acid dạ dày, famotidin gián tiếp gây giảm bài tiết pepsin (phụ thuộc liều). Famotidin có thể bảo vệ niêm mạc dạ dày khi bị kích ứng bởi một số thuốc như aspirin hoặc các thuốc chống viêm không steroid khác.

Nồng độ famotidin từ 128 - 1 024 microgam/ml là cần thiết để úc chế sự tăng trưởng của một số chủng *Helicobacter pylori*.

Dược động học

Sau khi uống, famotidin được hấp thu không hoàn toàn ở đường tiêu hóa, chuyển hóa bước đầu ít, sinh khả dụng khoảng 40 - 50%. Thức ăn có thể làm tăng nhẹ và các thuốc kháng acid có thể làm giảm nhẹ sinh khả dụng của famotidin, nhưng không quan trọng trong lâm sàng. Sau khi uống, nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được trong khoảng 1 - 4 giờ. Úc chế bài tiết acid thấy rõ trong vòng 1 giờ sau khi dùng thuốc đường uống hoặc đường tĩnh mạch. Sau khi uống một liều 20 mg hoặc 40 mg, thời gian úc chế bài tiết từ 10 đến 12 giờ.

Khoảng 15 - 20% famotidin liên kết với protein huyết tương. Ở người lớn có chức năng thận bình thường, nửa đời thải trừ là 2,5 - 4,0 giờ. Ở người suy thận có độ thanh thải creatinin ≤ 10 ml/phút, nửa đời thải trừ có thể hơn 20 giờ.

Một phần nhỏ famotidin bị chuyển hóa ở gan thành famotidin S-oxid không còn tác dụng. Thải trừ chủ yếu qua thận theo đường lọc qua cầu thận và bài tiết tích cực ở ống thận. Khoảng 25 - 30% liều uống hoặc 65 - 80% liều đưa qua đường tĩnh mạch được bài tiết dưới dạng không chuyển hóa trong nước tiểu trong vòng 24 giờ. Famotidin cũng tìm thấy trong sữa mẹ.

Chỉ định

Loét tá tràng thể hoạt động. Điều trị duy trì trong loét tá tràng.

Loét dạ dày lành tính thể hoạt động.

Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản.

Bệnh lý tăng bài tiết ở đường tiêu hóa như hội chứng Zollinger - Ellison (thuốc úc chế bom proton có hiệu quả hơn), đa u tuyến nội tiết.

Làm giảm các triệu chứng ợ nóng, ợ chua, khó tiêu do tăng acid dạ dày.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với famotidin, các thuốc đối kháng thụ thể histamin H₂ khác hoặc với bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Thận trọng

Giảm triệu chứng khi dùng famotidin không có nghĩa loại trừ được khối u ác tính ở dạ dày.

Dùng thận trọng, điều chỉnh liều hoặc khoảng cách giữa các liều dùng ở bệnh nhân suy thận mức độ vừa hoặc nặng vì đã gấp các tác dụng không mong muốn trên hệ thần kinh trung ương ở các bệnh nhân này.

Điều trị bằng các thuốc úc chế bài tiết acid dạ dày có thể làm tăng nguy cơ viêm phổi mắc phải ở cộng đồng.

Khi tự điều trị (không có đơn thuốc) các triệu chứng ợ nóng, ợ chua, khó tiêu do tăng acid dạ dày nếu thấy nuốt khó, nôn ra máu, phân đen hoặc có máu, hoặc các triệu chứng vẫn còn dai dẳng sau

2 tuần dùng thuốc, phải ngừng dùng thuốc và đến thầy thuốc khám bệnh. Không tự điều trị cho trẻ em dưới 12 tuổi.

Thời kỳ mang thai

Famotidin qua được nhau thai. Không có các nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt khi dùng famotidin trong thời kỳ mang thai, vì vậy chỉ được dùng cho người mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Famotidin bài tiết qua sữa mẹ. Vì có khả năng gây các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng cho trẻ, người mẹ phải quyết định ngừng cho con bú trong thời kỳ dùng thuốc, hoặc ngừng dùng thuốc, tùy theo tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Famotidin thường dung nạp tốt, không ảnh hưởng đến chuyển hóa thuốc, rất ít ảnh hưởng đến nồng độ prolactin huyết thanh và không có tác dụng kháng androgen. Tuy nhiên, nếu dùng liều cao gấp đôi trong thời gian vài tháng có thể gây tăng prolactin máu và căng vú. Đặc biệt ở trẻ em dưới 1 tuổi, triệu chứng kích động và nôn xảy ra với tần suất cao, có thể lên tới 14%.

ADR khi dùng đường uống thường tương tự như khi dùng đường tĩnh mạch.

Thường gặp, ADR >1/100

TKTW: Đau đầu, chóng mặt.

Tiêu hóa: Táo bón, tiêu chảy.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tổn thân: Sốt, mệt mỏi, suy nhược.

Tim mạch: Loạn nhịp, блок nhĩ - thất, đánh trống ngực, tăng huyết áp.

Tiêu hóa: Enzym gan bất thường, buồn nôn, nôn, chán ăn, khó chịu trong bụng, ợ nóng, đầy hơi, ợ hơi, khô miệng.

Phản ứng quá mẫn: Sốc phản vệ, phù mạch, phù mắt, phù mặt, mày đay, phát ban, sung huyết kết mạc.

Cơ xương: Đau cơ xương bao gồm chuột rút, đau khớp.

Thần kinh: Co giật toàn thân, rối loạn tâm thần như áo giác, lú lẫn, kích động, trầm cảm, lo âu, dị cảm, mất ngủ, ngủ gà. Nguy cơ gặp ADR trên thần kinh trung ương có thể lớn hơn ở bệnh nhân suy thận.

Thận: Tăng nitơ urê - máu hoặc nồng độ creatinin huyết thanh, protein niệu.

Gan: Vàng da ứ mật, tăng bilirubin toàn phần trong huyết thanh.

Thay đổi nồng độ protein và cholesterol huyết thanh.

Hô hấp: Co thắt phế quản, viêm phổi kẽ, viêm phổi mắc phải ở cộng đồng.

Da: Rụng tóc, trứng cá, ngứa, khô da, đỏ ửng, kích ứng nhẹ tại vị trí tiêm.

Giác quan: Ù tai, rối loạn vị giác.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Giảm bạch cầu hạt, giảm toàn thể huyết cầu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Da: Hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson.

Nội tiết: Liệt dương, chứng vú to ở đàn ông, suy giảm tình dục.

Tuy nhiên, trong các nghiên cứu có kiểm soát, tỷ lệ ADR này ở những người bệnh dùng famotidin không lớn hơn những người dùng placebo.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Famotidin thường dùng đường uống. Có thể tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch chậm cho người bệnh ở trong bệnh viện trong trường hợp tăng tiết acid bệnh lý hoặc loét tá tràng dai dẳng hoặc người bệnh không uống được. Có thể phối hợp với thuốc kháng acid để giảm đau nếu cần.

Đường uống:

Loét tá tràng thể hoạt động:

Người lớn: Mỗi ngày uống một lần 40 mg vào giờ đi ngủ, hoặc có thể dùng mỗi lần 20 mg, ngày 2 lần. Hầu hết bệnh khỏi trong vòng 4 tuần, một số cần điều trị dài hơn, trong 6 - 8 tuần.

Điều trị duy trì sau khi vết loét tá tràng cấp đã liền để giảm tái phát: Mỗi ngày uống một lần 20 mg vào giờ đi ngủ.

Trẻ em 1 - 16 tuổi: Mỗi ngày uống một lần 0,5 mg/kg vào giờ đi ngủ hoặc chia làm 2 lần, tổng liều tối đa hàng ngày là 40 mg.

Loét dạ dày lành tính thể hoạt động:

Người lớn: Mỗi ngày uống một lần 40 mg vào giờ đi ngủ. Hầu hết người bệnh có thể liền hoàn toàn vết loét trong vòng 8 tuần.

Trẻ em 1 - 16 tuổi: Mỗi ngày uống một lần 0,5 mg/kg vào giờ đi ngủ hoặc chia làm 2 lần, tổng liều tối đa hàng ngày là 40 mg.

Trào ngược dạ dày - thực quản:

Người lớn: Mỗi lần uống 20 mg, ngày 2 lần, cho tới 6 tuần. Trường hợp viêm thực quản có trót loét do trào ngược dạ dày - thực quản: Mỗi lần 20 mg hoặc 40 mg, ngày 2 lần, cho tới 12 tuần. Điều trị duy trì để giảm tái phát: Mỗi lần uống 20 mg, ngày 2 lần.

Trẻ em 1 - 16 tuổi: Liều khởi đầu mỗi ngày 1 mg/kg, chia làm 2 lần, có thể tăng tới 40 mg, ngày 2 lần.

Trẻ dưới 1 tuổi: Có tài liệu ghi có thể dùng đường uống dạng hỗn dịch để điều trị trào ngược dạ dày - thực quản ở trẻ dưới 1 tuổi:

Trẻ < 3 tháng: Mỗi ngày uống một lần 0,5 mg/kg, cho tới 4 tuần.

Trẻ từ 3 tháng tới 1 tuổi: Mỗi lần uống 0,5 mg/kg, ngày 2 lần, cho tới 4 tuần.

Chưa có số liệu về độ an toàn và hiệu quả khi dùng trên 4 tuần ở trẻ dưới 1 tuổi.

Các bệnh lý tăng tiết dịch vị (hội chứng Zollinger - Ellison, đa u tuyến nội tiết):

Liều uống dựa trên đáp ứng và sự dung nạp của người bệnh. Liều khởi đầu ở người lớn mỗi lần 20 mg, cách 6 giờ uống một lần. Tuy nhiên, ở một số người bệnh, liều khởi đầu có thể cần cao hơn. Phải điều chỉnh liều theo từng người bệnh và thời gian điều trị kéo dài theo yêu cầu lâm sàng. Thông thường, khoảng liều uống mỗi lần từ 20 - 160 mg, cách mỗi 6 giờ. Liều tối đa có thể tăng tới 800 mg/ngày, chia làm nhiều lần, đã được dùng ở một số bệnh nhân nếu gặp bệnh nặng.

Tự điều trị (không cần đơn thuốc): Để làm giảm các triệu chứng ợ nóng, ợ chua, khó tiêu do tăng acid dạ dày xảy ra không thường xuyên, hoặc phòng các triệu chứng như vậy do thức ăn hoặc đồ uống ở trẻ em từ 12 tuổi trở lên, mỗi lần uống 10 - 20 mg, ngày 1 hoặc 2 lần. Khi dùng với mục đích phòng ngừa, uống trước khi ăn 10 phút đến 1 giờ. Không tự điều trị quá 2 tuần.

Điều chỉnh liều ở người suy thận nặng:

Với người suy thận mức độ trung bình (hệ số thanh thải creatinin dưới 50 ml/phút) hoặc suy thận mức độ nặng (hệ số thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút), liều famotidin có thể giảm xuống còn một nửa so với liều thông thường hoặc khoảng cách dùng thuốc phải kéo dài tới 36 - 48 giờ tùy theo đáp ứng lâm sàng của người bệnh.

Đường tiêm:

Loét tá tràng dai dẳng hoặc người bệnh không uống được:

Người lớn dùng đường tĩnh mạch mỗi lần 20 mg, cách 12 giờ một lần cho tới khi có thể uống được. Trẻ em 1 - 16 tuổi: 0,25 mg/kg tiêm tĩnh mạch trong ít nhất 2 phút hoặc truyền tĩnh mạch trong 15 - 30 phút, cách 12 giờ một lần, tới tổng liều tối đa hàng ngày 40 mg.

Các bệnh lý tăng tiết dịch vị: Người lớn dùng đường tĩnh mạch mỗi lần 20 mg, cách 6 giờ một lần. Tuy nhiên, ở một số người bệnh cần liều khởi đầu cao hơn. Sau đó điều chỉnh liều theo yêu cầu và đáp ứng của người bệnh.

Tiêm tĩnh mạch: Hòa loãng 20 mg famotidin với natri clorid 0,9% hoặc các dung dịch dùng đường tĩnh mạch tương hợp khác tối 5 ml hoặc 10 ml, tiêm tĩnh mạch chậm, ít nhất trong 2 phút.

Truyền tĩnh mạch: 20 mg famotidin pha trong 100 ml dung dịch tiêm dextrose 5% hoặc các dung dịch dùng đường tĩnh mạch tương hợp khác, truyền trong thời gian từ 15 đến 30 phút.

Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi, trừ trường hợp suy thận.

Tương tác thuốc

Thức ăn và thuốc kháng acid:

Thức ăn làm tăng nhẹ và thuốc kháng acid làm giảm nhẹ sinh khả dụng của famotidin, nhưng các tác dụng này không ảnh hưởng quan trọng đến tác dụng lâm sàng. Famotidin có thể dùng đồng thời với thuốc kháng acid. Tuy nhiên, giống như các thuốc đối kháng thụ thể histamin H₂ khác, tác dụng của famotidin trên pH dạ dày có thể ảnh hưởng tới hấp thu của một số thuốc khác.

Tác dụng đến sự thanh thải thuốc ở gan:

Khác với cimetidin và ranitidin, famotidin không ức chế chuyển hóa thuốc qua hệ enzym cytochrom P₄₅₀ ở gan của các thuốc warfarin, theophyllin, phenytoin, diazepam và procainamid. Famotidin cũng không tác động đến chuyển hóa, độ thanh thải và nửa đời của aminopyrin hay antipyrin. Tránh dùng đồng thời famotidin với delavirdin, erlotinib, mesalamin.

Famotidin có thể làm tăng tác dụng và độc tính của saquinavir

Famotidin có thể làm giảm tác dụng của thuốc chống nấm (dẫn xuất azol), atazanavir, cefpodoxim, cefuroxim, dasatinib, delavirdin, erlotinib, fosamprenavir, indinavir, các muối sắt, mesalamin, nelfinavir

Tương tác thuốc - thức ăn: Hạn chế dùng thức ăn và đồ uống chứa nhóm xanthin. Tránh dùng rượu (có thể gây kích ứng niêm mạc dạ dày).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc viên và thuốc bột để pha hỗn dịch uống trong lọ kín, ở nhiệt độ phòng 25 °C (có thể trong khoảng 15 - 30 °C), tránh ánh sáng, tránh ẩm. Hỗn dịch uống đã pha bảo quản dưới 30 °C, tránh để đông băng. Hỗn dịch sau khi pha để được 30 ngày.

Thuốc tiêm: Trước khi dùng, bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8 °C. Nếu bị đông băng, phải để tan đông ở nhiệt độ phòng.

Có thể pha loãng famotidin trong nước cất tiêm, dung dịch natri clorid 0,9%, glucose 5% hoặc 10%, Ringer lactat. Sau khi pha loãng, dung dịch tiêm famotidin phải được sử dụng ngay hoặc để trong tủ lạnh và dùng trong vòng 48 giờ.

Quá liêu và xử trí

Không có kinh nghiệm về quá liều cấp của famotidin. Các biểu hiện khi gặp quá liều tương tự như các ADR thường gặp trong lâm sàng.

Ở người bệnh tăng tiết dịch vị bệnh lý đã uống tối 800 mg famotidin/ngày cũng chưa thấy xảy ra các biểu hiện ngộ độc nặng.

Điều trị: Biện pháp thông thường là loại trừ thuốc chưa hấp thu khỏi đường tiêu hóa và theo dõi lâm sàng. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Thông tin qui chế

Famotidin 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

Cadifamo; Facidintas-20; Faditac; Famogast; Famomed; Fatinol; Medofadin; Nenvofam; Optiacid; Panrin; Phasorol Tab; Quamatel.

FELODIPIN

Tên chung quốc tế: Felodipine.

Mã ATC: C08CA02.

Loại thuốc: Thuốc chẹn kênh calci (điều trị tăng huyết áp).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén giải phóng kéo dài: 2,5 mg, 5 mg, 10 mg.

Viên nén bao phim giải phóng kéo dài (chứa felodipin và enalapril maleat): 2,5 mg/5 mg; 5 mg/5 mg.

Trong công thức bào chế của một số biệt dược chứa felodipin có 2 tá dược đáng lưu ý là dầu thầu dầu và lactose.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Felodipin là một chất chẹn kênh calci chậm có tính chất chọn lọc thuộc dẫn chất 1,4-dihydropyridin. Ở nồng độ thấp, thuốc ức chế calci di vào trong tế bào cơ tron bằng cách tác động đến kênh calci chậm. Do vậy, felodipin tác động trên quá trình điện sinh lý và cơ học (ức chế cắp kích thích - co cơ) nên làm giảm trương lực động mạch, dẫn đến tác dụng giãn mạch làm hạ huyết áp. Giãn thành các tiểu động mạch đã làm tăng đường kính động mạch và duy trì được, có khi còn làm tăng lưu lượng máu tại vùng (động mạch vành, thận, não), làm lợi tiểu nhẹ, bài tiết natri ngắn ngày và không giữ nước và muối khi điều trị lâu dài. Do tính chất chọn lọc cao đối với cơ trơn thành tiểu động mạch nên felodipin ở liều điều trị không gây tác dụng trực tiếp đến tim, đặc biệt đến tính co bóp cơ tim hoặc tính dẫn truyền. Trái với điều trị cấp tính, điều trị lâu dài không làm tăng tần số tim.

Felodipin có tác dụng chống đau thắt ngực nhờ cải thiện sự cân bằng trong cung và cầu oxygen cho cơ tim, sức cản động mạch vành giảm và felodipin chống lại co thắt động mạch vành. Lưu lượng động mạch vành cũng như lượng cung cấp oxygen cho cơ tim tăng lên nhờ mạch vành giãn ra. Felodipin giảm huyết áp toàn thân nên làm giảm hậu gánh thắt trái, do đó làm giảm nhu cầu oxygen của cơ tim.

Felodipin làm tăng khả năng gắng sức và làm giảm số cơn đau thắt ngực ở người bệnh đau thắt ngực ổn định. Thuốc có thể dùng đơn độc hoặc phối hợp với một chất chẹn beta. Cũng như các thuốc chẹn calci khác, felodipin không ảnh hưởng đến chuyển hóa glucid và lipid và không làm thay đổi tỷ lệ thành phần giữa các lipid huyết tương. Felodipin có thể dùng cho người bị đái tháo đường hoặc bệnh gút.

Dược động học

Felodipin hấp thu 98 - 100% qua đường tiêu hóa sau khi uống nhưng thuốc chuyển hóa bước đầu ở gan chủ yếu nhờ CYP3A4 và có sinh khả dụng khoảng 10 - 25%. Tốc độ hấp thu felodipin tăng lên khi uống thuốc vào bữa ăn và nồng độ tối đa trong máu của thuốc tăng lên tới 60% khi felodipin được uống cùng với bữa ăn có lượng carbohydrate và chất béo cao; đã có những theo dõi cho thấy được động học của thuốc không thay đổi khi felodipin được uống cùng bữa ăn nhẹ.

Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết thanh khi dùng đường uống là 2 - 5 giờ, nửa đời thải trừ của felodipin là 11 - 16 giờ (tùy theo biệt dược), tuy vậy tất cả các dạng viên chứa felodipin đều được chỉ định dùng một lần duy nhất trong ngày. Không có bất cứ một tích lũy thuốc nào đáng kể khi dùng thuốc lâu dài.

Thuốc được chuyển hóa mạnh qua gan và bài xuất chủ yếu (khoảng 70%) dưới dạng các chất chuyển hóa không hoạt động qua nước tiểu, phần còn lại chưa chuyển hóa được đào thải qua phân. Khoảng 99% felodipin trong máu được liên kết với protein, chủ yếu là albumin. Felodipin cũng được bài tiết vào sữa mẹ.

Chỉ định

Bệnh tăng huyết áp

Dự phòng đau thắt ngực ổn định.

Chống chỉ định

Quá mẫn với dihydropyridin.

Nhồi máu cơ tim cấp (trong vòng 1 tháng).

Suy tim mắt bù hoặc chưa kiểm soát được trừ khi suy tim đã được ổn định hoặc đã được kiểm soát.

Đau thắt ngực không ổn định.

Các biệt dược chứa felodipin có dùng dầu thầu dầu làm tá được được chống chỉ định khi bị tắc ruột.

Các biệt dược chứa felodipin có dùng lactose làm tá được được chống chỉ định cho những người bệnh bị bệnh galactose huyết bẩm sinh, bị hội chứng kém hấp thu glucose và galactose, hoặc bị thiếu enzym lactase.

Thận trọng

Không dùng felodipin cho trẻ em vì hiệu quả và khả năng dung nạp thuốc ở trẻ em chưa được xác định.

Do tác dụng hạ huyết áp của nhóm ức chế kênh calci vì vậy thuốc có thể gây tụt huyết áp, ngất hoặc cơn nhịp nhanh phản xạ dẫn tới kích hoạt con đau thắt ngực.

Cần thận trọng khi dùng felodipin cho người cao tuổi và người suy gan nặng, do nhạy cảm với tác dụng của thuốc ở liều thông thường. Felodipin thận trọng dùng trong trường hợp có rối loạn chức năng thất trái vì có thể gây suy tim, nhất là khi kết hợp với một thuốc ức chế beta giao cảm.

Cần phải ngừng felodipin nếu sau khi bắt đầu điều trị thấy xuất hiện cơn đau thắt ngực hoặc bệnh đau thắt ngực nặng lên hoặc có sốc tim.

Không uống thuốc với nước ép bưởi.

Dạng bào chế kết hợp với enalapril không nên dùng khởi đầu cho người suy gan, thận, liều nên được điều chỉnh cho từng thuốc riêng rẽ.

Thời kỳ mang thai

Thử nghiệm trên động vật cho thấy thuốc có khả năng kéo dài quá trình sinh nở. Do vậy không nên dùng felodipin cho phụ nữ mang thai hoặc nghỉ ngơi có thai.

Thời kỳ cho con bú

Thận trọng, không nên chỉ định felodipin cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

ADR thường gặp nhất liên quan đến tác dụng giãn mạch của thuốc: Đau đầu, mặt đỏ bừng hoặc cảm giác nóng bùng, phù mạch, nhịp nhanh. Tác dụng này thường gặp vào những tuần đầu dùng thuốc và giảm dần.

Giống như các dẫn chất dihydropyridin khác, hiện tượng phù mắt cá chân liên quan đến tác dụng giãn mạch có thể gặp khi dùng felodipin.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Làm lan rộng viêm lợi ở những người bệnh đã bị viêm lợi nhẹ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Buồn nôn, mệt mỏi, phản ứng da, loạn nhịp, hồi hộp.

Ở người bệnh mạch vành, felodipin có thể gây đau ngực khoảng 15 - 20 phút sau khi uống thuốc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Với những người bị mạch vành, nếu có hiện tượng đau ngực khi dùng felodipin thì phải ngừng thuốc ngay.

Để khắc phục hiện tượng lan rộng của viêm lợi có thể vệ sinh bằng nước súc miệng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Felodipin được dùng theo đường uống, thuốc nên được uống cùng bữa ăn nhẹ. Vì tất cả các dạng bào chế chứa felodipin đều là dạng giải phóng kéo dài nên chỉ được uống thuốc bằng cách nuốt cả viên thuốc cùng với nước, không được nhai vỡ viên thuốc trong khi uống, không được chia nhỏ viên thuốc trước khi uống.

Liều dùng:

Tăng huyết áp: Liều khởi đầu ở người lớn là 5 mg/ngày, uống một lần. Liều dùng cần được điều chỉnh theo đáp ứng của người bệnh và sự dung nạp thuốc sau khoảng 2 tuần dùng thuốc. Tùy theo đáp ứng của bệnh nhân, có thể giảm liều tới 2,5 mg/ngày hoặc tăng liều lên 10 mg/ngày. Một cách khác là bắt đầu với liều 2,5 mg/ngày và điều chỉnh tăng dần theo đáp ứng và khả năng dung nạp của bệnh nhân. Nếu liều 10 mg/ngày không đủ để kiểm soát được huyết áp, có thể dùng thêm một thuốc chống tăng huyết áp khác như thuốc chẹn beta.

Liều duy trì là 2,5 - 20 mg/ngày, uống một lần vào buổi sáng.

Liều dùng cần được điều chỉnh ở người bệnh cao tuổi hoặc suy gan nặng. Liều khởi đầu thông thường là 2,5 mg/ngày, liều tối đa 5 mg/ngày.

Khi cần điều trị phối hợp ở người bệnh tăng huyết áp bị suy gan hoặc người bệnh cao tuổi, bắt đầu không nên dùng ngay chế phẩm phối hợp felodipin với enalapril maleat. Người bệnh suy thận có độ thanh thải creatinin lớn hơn 30 ml/phút/1,73 m² không cần điều chỉnh liều khi dùng các chế phẩm phối hợp felodipin và enalapril, tuy nhiên với người bệnh suy thận nặng, không nên dùng chế phẩm phối hợp này ngay từ đầu. Người bệnh suy gan hoặc suy thận nặng lúc đầu nên dùng các thuốc đơn độc, sau đó nếu xác định được liều duy trì tối ưu của từng thuốc tương đương với liều trong dạng thuốc phối hợp thì mới nên dùng dạng thuốc kết hợp.

Dự phòng đau thắt ngực: Khởi đầu 5 mg/ngày uống 1 lần vào buổi sáng, tăng lên 10 mg/ngày nếu cần.

Tương tác thuốc

Thuốc chuyển hóa qua CYP3A4, các thuốc gây ức chế CYP3A4 như ketoconazol, itraconazol, erythromycin, nước bưởi, cimetidin có thể ức chế chuyển hóa của felodipin, dẫn đến làm tăng nồng độ thuốc trong máu, tăng tác dụng của thuốc.

Các thuốc trong nhóm ức chế kênh calci (trong đó có felodipin) không nên dùng kết hợp với dantrolen vì gây ra trụy tim mạch cấp có tăng kali huyết rõ rệt.

Phenytoin, carbamazepin, phenobarbital, primidon, oxacarbazepin làm giảm nồng độ felodipin trong máu do hiện tượng cảm ứng enzym gây tăng chuyển hóa ở gan. Cần theo dõi lâm sàng và điều chỉnh liều felodipin trong và sau khi kết hợp với các thuốc cảm ứng enzym ở trên.

Baclofen làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, đặc biệt thể đứng. Phải theo dõi huyết áp và điều chỉnh liều nếu cần.

Rifampicin làm giảm nồng độ của felodipin (và các chất đối kháng calci nói chung) huyết tương do tăng chuyển hóa ở gan. Cần thiết phải theo dõi biểu hiện lâm sàng và điều chỉnh liều felodipin trong và sau khi kết hợp với rifampicin.

Các thuốc chẹn beta: Dùng kết hợp felodipin với các thuốc chẹn beta giao cảm có thể gây hạ huyết áp quá mức, làm trầm trọng thêm tình trạng suy tim ở người bệnh suy tim tiềm tàng hoặc không được kiểm soát.

Các corticoid: Làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của felodipin vì các corticoid giữ nước và muối.

Các thuốc an thần: Tăng cường tác dụng hạ huyết áp cũng như nguy cơ hạ huyết áp thể đứng.

Các thuốc chống trầm cảm họ imipramin: Tăng cường tác dụng hạ

huyết áp cũng như nguy cơ hạ huyết áp thể đứng.

Cyclosporin, dasatinib, dẫn chất prostacyclin, chất ức chế protease, quinupristin, làm tăng tác dụng của felodipin.

Felodipin làm tăng tác dụng các thuốc: Amifostin, cơ chất của CYP2C8, muối magnesi, các thuốc ức chế thần kinh cơ (thuốc chống khử cực), natri nitroprussiat, phenytoin, rituximab, tacrolimus.

Felodipin làm giảm tác dụng của clopidogrel.

Rượu làm tăng hấp thu felodipin do đó làm tăng tác dụng.

Tránh dùng cùng với sâm, yohimb do làm nặng thêm tình trạng tăng huyết áp, tránh dùng kèm tỏi do làm tăng tác dụng hạ huyết áp.

Độ ổn định và bảo quản

Dạng viên nén nên bảo quản trong lọ nút kín, ở nhiệt độ dưới 30 °C, tránh ánh sáng.

Quá liêu và xử trí

Triệu chứng: Gây giãn mạch ngoại vi quá mức kèm theo tụt huyết áp và đái khi chậm nhịp tim.

Xử trí: Khi xuất hiện tụt huyết áp trầm trọng, cần điều trị triệu chứng. Người bệnh cần đặt nằm ngửa, chân kê cao. Nếu nhịp tim chậm cần tiêm atropin tĩnh mạch 0,5 - 1,0 mg. Nếu không hiệu quả, phải làm tăng thể tích huyết tương bằng một dung dịch truyền như glucose, nước muối sinh lý hoặc dextran. Những thuốc giống thần kinh giao cảm có tác dụng mạnh hơn trên thụ thể alpha₁ (isoprenalin, dopamin hoặc noradrenalin) có thể được sử dụng nếu như tất cả các biện pháp kể trên không mang lại hiệu quả.

Thông tin quy chế

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

Tên thương mại

Enfelo 5; Felodil ER; Felutam; Flodicar MR; Plendil.

FENOFIBRAT

Tên chung quốc tế: Fenofibrate.

Mã ATC: C10AB05.

Loại thuốc: Thuốc hạ lipid máu (nhóm fibrat).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 40 mg, 48 mg, 50 mg, 54 mg, 145 mg, 160 mg.

Viên nang: 43 mg, 67 mg, 100 mg, 130 mg, 200 mg, 267 mg (vi hạt).

Được lý và cơ chế tác dụng

Fenofibrat, một dẫn chất của acid fibric, là thuốc hạ lipid máu. Thuốc có thể làm giảm nồng độ cholesterol trong máu từ 20 đến 25%, và triglycerid từ 40 đến 50%. Có sự giảm cholesterol của các lipoprotein tỷ trọng thấp và rất thấp (LDL, VLDL) là những thành phần gây xơ vữa mạch và tăng cholesterol của lipoprotein tỷ trọng cao (HDL). Mỗi liên quan giữa tăng cholesterol máu và vữa xơ động mạch đã được xác lập, và cả mối liên quan giữa vữa xơ động mạch và nguy cơ mạch vành. Nồng độ HDL hạ có liên quan đến nguy cơ mạch vành cao. Nồng độ triglycerid cao cũng có liên quan đến tăng nguy cơ tim mạch. Mặc dù các fibrat có thể làm giảm nguy cơ các sự cố bệnh mạch vành ở người có HDL-cholesterol thấp, hoặc triglycerid cao, nhưng nên dùng các statin (các chất ức chế HMG-CoA reductase) trước tiên. Các fibrat chỉ là thuốc điều trị hàng đầu đối với những người bệnh có nồng độ triglycerid máu cao hơn 10 mmol/lít hoặc người không dung nạp được statin.

Fenofibrat cũng làm giảm acid uric máu ở người bình thường và người tăng acid uric máu do làm tăng đào thải acid uric ra nước tiểu.

Dược động học

Fenofibrat được hấp thu ngay ở đường tiêu hóa khi uống cùng với thức ăn. Hấp thu thuốc có thể bị giảm khi chưa ăn uống gì. Thuốc nhanh chóng thủy phân thành acid fenofibric là chất có hoạt tính, chất này được gắn tới 99% vào albumin huyết tương và nồng độ đỉnh trong huyết tương xuất hiện khoảng 5 giờ sau khi uống thuốc. Ở người có chức năng thận bình thường nửa đời trong huyết tương của acid fenofibric vào khoảng 20 giờ nhưng thời gian này tăng lên rất nhiều ở người mắc bệnh thận và acid fenofibric tích lũy đáng kể ở người suy thận uống fenofibrat hàng ngày. Acid fenofibric đào thải chủ yếu ra nước tiểu (70% trong vòng 24 giờ), dưới dạng liên hợp glucuronic, ngoài ra còn ở dưới dạng khử của acid fenofibric và chất liên hợp glucuronic của nó. Hầu hết các sản phẩm được đào thải trong vòng 6 ngày.

Chỉ định

Fenofibrat được sử dụng trong điều trị tăng lipid máu của các typ II_a, II_b, III, IV và V ở bệnh nhân không đáp ứng thỏa đáng với chế độ ăn.

Chống chỉ định

Quá mẫn với fenofibrat hoặc bất kỳ thành phần nào của chế phẩm; rối loạn chức năng gan, bao gồm xơ gan ứ mật tiên phát và dai dẳng không rõ nguyên nhân, rối loạn chức năng thận nặng; tiền sử bệnh túi mật.

Có phản ứng dị ứng ánh sáng khi điều trị với các fibrat hoặc ketoprofen.

Thận trọng

Tăng aminotransferase huyết thanh (AST, ALT) vượt quá 3 lần mức bình thường được thông báo ở khoảng 3% người bệnh dùng fenofibrat. Viêm gan hoạt động mạn tính và viêm gan ứ mật xảy ra sớm sau vài tuần hoặc xảy ra muộn sau vài năm kể từ khi bắt đầu dùng fenofibrat; xơ gan kết hợp với viêm gan hoạt động mạn tính cũng được thông báo ở một số hiếm trường hợp. Phải theo dõi chức năng gan định kỳ (3 tháng một lần) trong 12 tháng đầu điều trị. Nếu nồng độ aminotransferase huyết thanh vượt quá 3 lần mức bình thường thì phải ngừng điều trị fenofibrat.

Fenofibrat, cũng như các dẫn chất acid fibric khác (như gemfibrozil) có thể làm tăng bài xuất cholesterol vào mật, dẫn đến bệnh sỏi mật. Nếu kiểm tra túi mật thấy có sỏi thì phải ngừng fenofibrat.

Viêm cơ, bệnh cơ và/hoặc tiêu cơ vân đã được thông báo ở người bệnh dùng fenofibrat hoặc các dẫn chất acid fibric khác. Tiêu cơ vân và các biến chứng khác cũng đã được thông báo ở người bệnh dùng fenofibrat cùng với một số thuốc hạ lipid máu khác, thí dụ các statin (các chất ức chế HMG-CoA Reductase). Các bệnh nhân dùng fenofibrat phải được hướng dẫn báo cáo ngay khi thấy đau cơ không rõ nguyên nhân, hoặc nhạy cảm đau, yếu, đặc biệt nếu kèm khó ở hoặc sốt. Phải theo dõi định kỳ enzym creatin kinase (CK hoặc CPK) ở những người bệnh có những tác dụng phụ đó. Phải ngừng điều trị fenofibrat, nếu CPK huyết thanh tăng cao rõ rệt hoặc nghi ngờ hoặc chẩn đoán là viêm cơ hoặc bệnh cơ.

Một số hiếm trường hợp ban da nặng phải nhập viện và dùng liệu pháp corticosteroid, bao gồm hội chứng Stevens - Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc đã được thông báo khi dùng fenofibrat. Mày đay và ban da cũng được thông báo ở khoảng 1% người bệnh dùng liệu pháp fenofibrat.

Đã từng gặp viêm tụy ở người bệnh điều trị bằng fenofibrat hoặc các dẫn chất acid fibric khác.

Giảm nhẹ và vừa hemoglobin, hematocrit và bạch cầu đã gặp ở người bệnh dùng fenofibrat. Những thông số này thường trở về bình thường trong quá trình điều trị dài hạn. Đã gặp một số hiếm trường hợp giảm tiểu cầu và mất bạch cầu hạt trong các đợt kiểm

tra sau khi thuốc đã được bán ra thị trường. Cần phải định kỳ đếm huyết cầu trong 12 tháng đầu điều trị fenofibrat.

Ảnh hưởng của fenofibrat đến tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong do tim mạch hoặc không do tim mạch chưa được xác định. Tuy nhiên vì fenofibrat về mặt hóa học, được lý và lâm sàng đều giống các dẫn xuất acid fibric khác, một số tác dụng không mong muốn của clofibrate (hiện không còn bán trên thị trường) và của gemfibrozil, thí dụ tăng tỷ lệ sỏi mật, viêm túi mật cần phải mổ, biến chứng sau cắt bỏ túi mật, ung thư, viêm tụy, cắt bỏ ruột thừa, bệnh túi mật và tăng tử vong toàn bộ có thể cũng xảy ra với fenofibrat. Như vậy, các điều thận trọng liên quan đến liệu pháp fibrat cần được theo dõi.

Tính an toàn và hiệu quả của fenofibrat chưa được xác định ở trẻ em dưới 18 tuổi.

Thời kỳ mang thai

Không nên dùng trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không có dữ liệu. Tuy nhiên, vì an toàn không nên dùng fenofibrat cho người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Đau bụng (5%), táo bón (2%), buồn nôn (2%).

Gan: Tăng aminotransferase (liên quan đến liều) (> 10%).

Cơ xương: Đau lưng (3%), tăng CPK (3%).

TKTW: Nhức đầu (3%).

Hô hấp: Bệnh hô hấp (6%), viêm mũi (2%).

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000.

Gan: Sỏi đường mật.

Sinh dục: Mất dục tính và liệt dương, giảm tinh trùng.

Máu: Giảm bạch cầu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tạm ngừng dùng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Điều trị fenofibrat, phải phối hợp với chế độ ăn hạn chế lipid. Thường phải uống cùng với thức ăn để cải thiện sinh khả dụng, mặc dù điều này không nhất thiết với mọi dạng bào chế. Thuốc được cung cấp dưới một loạt dạng bào chế khác nhau với sinh khả dụng khác nhau. Vì vậy liều lượng là riêng biệt cho từng chế phẩm.

Liều dùng: Các dạng bào chế vi hạt chuẩn của fenofibrat được cung cấp dưới dạng nang 67 mg để dùng nhiều lần mỗi ngày hoặc dưới dạng nang 200 hoặc 267 mg để dùng một lần mỗi ngày. Liều dùng khởi đầu với nang 67 mg ba lần mỗi ngày hoặc nang 200 mg, một lần mỗi ngày; liều có thể giảm xuống 67 mg, hai lần mỗi ngày hoặc tăng lên 67 mg, bốn lần mỗi ngày hoặc 267 mg, một lần mỗi ngày, tùy theo đáp ứng.

Các chế phẩm có sinh khả dụng cải tiến có thể dùng với liều khoảng từ 40 đến 160 mg, một lần mỗi ngày.

Các dạng bào chế không vi hạt cũng có sẵn và dùng với liều khởi đầu từ 200 đến 300 mg mỗi ngày, chia làm nhiều lần, sau đó điều chỉnh tùy theo đáp ứng, tối khoảng 200 đến 400 mg mỗi ngày; 100 mg fenofibrat không vi hạt tương đương điều trị với 67 mg của dạng vi hạt chuẩn.

Trẻ em: Kinh nghiệm dùng fenofibrat ở trẻ em còn hạn chế và chỉ được dùng theo hướng dẫn của thầy thuốc chuyên khoa. Chỉ nên dùng fenofibrat cho trẻ em khi các statin hoặc thuốc gắn kết acid mật không phù hợp. Liều lượng phụ thuộc vào dạng bào chế. Với dạng fenofibrat vi hạt chuẩn, trẻ em được dùng dạng nang 67 mg.

Liều dùng là một nang 67 mg cho 20 kg cân nặng mỗi ngày cho trẻ từ 4 - 15 tuổi. Trẻ em 15 - 18 tuổi có thể dùng theo liều người lớn.

Fenofibrat không vi hạt được một số nước cho phép dùng cho trẻ em từ 10 tuổi trở lên với liều uống mỗi ngày là 5 mg cho 1 kg cân nặng. **Người suy thận:** Fenofibrat nói chung không được khuyến cáo dùng cho người suy thận nặng. Tuy nhiên dạng 134 mg fenofibrat vi hạt chuẩn được phép dùng hàng ngày cho bệnh nhân có Cl_{cr} từ 20 đến 60 ml/phút và 67 mg mỗi ngày cho bệnh nhân có Cl_{cr} dưới 20 ml/phút. Dạng bào chế có sinh khả dụng cải tiến được phép dùng liều hàng ngày từ 40 đến 50 mg (tương đương với khoảng 67 mg fenofibrat vi hạt chuẩn) cho bệnh nhân suy thận, nhưng không chỉ định dùng cho người suy thận nặng.

Tương tác thuốc

Các thuốc ức chế HMG-CoA reductase (statin) (ví dụ pravastatin, simvastatin, fluvastatin..): Sẽ làm tăng nguy cơ tổn thương cơ (như tăng creatin kinase, myoglobin niệu, tiêu cơ vân).

Cyclosporin: Làm tăng nguy cơ độc tính thận do cyclosporin.

Các thuốc chống đông uống: Làm tăng tác dụng chống đông và nguy cơ chảy máu (do tương tác đẩy nhau ra khỏi protein huyết tương). Điều chỉnh liều của thuốc chống đông uống trong thời gian điều trị fenofibrat và 8 ngày sau khi ngừng fenofibrat.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở 15 - 30 °C, nơi khô ráo, tránh ẩm và ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Thảm tách máu không có tác dụng loại bỏ thuốc khỏi cơ thể, gây nôn hoặc rửa dạ dày.

Thông tin quy chế

Fenofibrat 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

Ampharin; Citifeno 100; Colestrim; Defechol 100; Deltalip 200; Dopathyl; Fenbrat; Fenocor 300; Fenofib 100; Fenoflex; Fenogetz; Fenohexal; Fenorate 300; Fenostad 200; Fenosup Lidoze; Fernolid; Fibrovas; Finabrat 100; Fioter; Glotyl 100; Hafenthyl 100; Hemfibrat; Lazilipi 100; Lidenthal 200; Lifemore; Lifibrat 200; Lipagim 160; Lipanthyl; Lipdin 100; Lipenthal 100; Lipicard; Lipidcare; Lipirate; Mipartor; Ocefib 300; Opfibrat; Philbisrol-SR; pms-Lipisans 200; Stanlip; Statilip; Synpid; Triglo; TV.Fenofibrat; Vibrate 300.

FENOTEROL

Tên chung quốc tế: Fenoterol.

Mã ATC: G02CA03; R03AC04; R03CC04.

Loại thuốc: Thuốc chủ vận beta₂ chọn lọc; thuốc giãn phế quản.

Dạng thuốc và hàm lượng

Fenoterol hydrobromid.

Bình xịt khí dung hít định liều: 100 - 200 microgam/liều xịt (200 liều), dung dịch phun sương: 0,25 mg - 0,625 mg - 1 mg/ml. Ông tiêm: 0,5 mg (0,05 mg/ml).

Viên nén: 2,5 mg; 5 mg.

Sirô: 0,05%.

Fenoterol hydrobromid và ipratropium bromid kết hợp:

Bình xịt khí dung hít, bột hít: Mỗi liều xịt chứa 50 microgam fenoterol hydrobromid và 20 microgam ipratropium bromid (200 liều).

Dung dịch phun sương: 1 ml chứa 500 microgam fenoterol hydrobromid và 250 microgam ipratropium bromid (20 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Fenoterol là thuốc chủ vận thụ thể beta₂-adrenergic chọn lọc, gây giãn cơ trơn phế quản, do đó giảm co thắt phế quản, tăng dung tích sống, giảm thể tích cản, và giảm sức kháng đường hô hấp.

So với metaproterenol (orciprenaline), fenoterolura mờ hơn và có tính chọn lọc beta₂ và giãn phế quản hơn. Thuốc có tác dụng sau khi hít cũng như khi uống và được chỉ định để điều trị co thắt phế quản do bệnh ở đường thở có phản ứng dương tính.

Fenoterol có tác dụng làm giãn cơ trơn cùng mức độ với các thuốc chủ vận beta khác (isoproterenol, ephedrin, albuterol, terbutalin,...) khi dùng liều tương đương hiệu lực.

Fenoterol là một thuốc cắt con hen, chỉ dùng để cắt con, không dùng để điều trị hen mạn tính.

Hướng dẫn hiện nay về hen khuyên cáo các thuốc chủ vận beta₂ tác dụng nhanh như fenoterol chỉ dùng “khi cần” (để điều trị con co thắt phế quản cấp), không dùng thường xuyên. Nếu phải dùng thường xuyên, cần phải dùng liệu pháp chống viêm (glucocorticoid) để dự phòng hen nặng lên do trong điều trị hen luôn luôn có yếu tố viêm.

Mức độ nặng của bệnh hen thay đổi theo thời gian, nên liều thuốc chủ vận beta₂ cần dùng cũng thay đổi theo. Nhu cầu fenoterol tăng lên hoặc thời gian tác dụng giảm đi chứng tỏ rằng chưa kiểm soát được hen và cần phải tăng liều pháp chống viêm (glucocorticoid). Việc sử dụng thuốc cách quãng để ngăn ngừa hen do gắng sức là rất có hiệu quả và an toàn.

Trong hen phế quản, có sự tăng tính phản ứng của đường hô hấp và thâm nhiễm tế bào viêm (thường gặp ở hen trẻ em và hen theo mùa) nên có thể điều trị thâm nhiễm tế bào viêm bằng glucocorticoid để làm giảm số lượng con hen. Tuy nhiên, khi có con hen cấp, thi phải điều trị bằng thuốc chủ vận beta₂ và/hoặc thuốc kháng cholinergic như ipratropium để làm giãn phế quản.

Dược động học

Thời gian fenoterol bắt đầu có tác dụng sau khi hít liều 200 - 400 microgam là 5 phút, sau khi uống liều 5 mg là 30 - 60 phút, sau khi tiêm dưới da liều 0,16 mg là 30 phút. Thời gian đạt được tác dụng giãn phế quản tối đa sau khi hít là 0,5 - 1 giờ, sau khi uống là 2 - 3 giờ. Thời gian tác dụng kéo dài của 1 liều duy nhất, sau khi hít là 3 - 5 giờ, sau khi uống là 6 - 7 giờ, sau khi tiêm dưới da liều 0,08 - 0,16 microgam là 1 giờ. Sau khi hít, fenoterol được hấp thu một phần qua đường hô hấp và một phần qua đường tiêu hóa. Chuyển hóa chủ yếu (90%) tại gan nhờ liên hợp với acid glucuronic và acid sulfuric. Với liều thông thường, nồng độ thuốc trong huyết thanh rất thấp. Không có tương quan giữa nồng độ thuốc trong huyết thanh và hiệu lực giãn phế quản. Nửa đời của thuốc khoảng 7 giờ. Fenoterol được thải trừ chủ yếu qua thận và mật dưới dạng các dẫn xuất liên hợp sulfonic, chỉ có dưới 2% là ở dạng không biến đổi.

Chỉ định

Điều trị con hen phế quản cấp. Cũng có thể dùng điều trị triệu chứng co thắt phế quản có kèm viêm phế quản, khí phế thũng, giãn phế quản hoặc những bệnh phổi tắc nghẽn khác.

Dự phòng con hen do gắng sức.

Điều trị chuyển dạ sớm.

Chống chỉ định

Quá mẫn với fenoterol hydrobromid hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Phì đại cơ tim có tác nghẽn; loạn nhịp tim nhanh.

Thận trọng

Phải thận trọng dùng fenoterol với liều thấp hơn và theo dõi chặt chẽ người bệnh đang có (hoặc dễ bị) tăng nhãn áp góc đóng, người mắc bệnh tim mạch (ví dụ: tăng huyết áp, bệnh động mạch vành,

suy cơ tim, loạn nhịp tim), người uống digitalis hoặc thuốc lợi tiểu (thuốc chủ vận chọn lọc beta₂ dễ gây hoặc làm nặng thêm loạn nhịp tim đang có, do tác dụng trực tiếp làm tăng nhịp tim hoặc do gây hạ kali huyết), cường giáp. Cần thận trọng với người suy gan và rối loạn chức năng thận.

Thời kỳ mang thai

Nói chung, các thuốc giãn phế quản dùng tương đối an toàn trong khi mang thai.

Không có dữ liệu về ảnh hưởng của fenoterol đối với người mang thai. Tuy vậy, cần sử dụng thận trọng, đặc biệt trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Theo các báo cáo trong y văn, fenoterol cũng như các thuốc chủ vận beta₂ có tác dụng úc chế co thắt tử cung nên cần thận trọng khi sử dụng trước sinh. Không có báo cáo về dị tật bẩm sinh hoặc dị dạng bào thai liên quan tới fenoterol. Khi nghiên cứu trên thỏ và chuột cũng không ghi nhận dị tật bẩm sinh nhưng thời điểm sinh con bị chậm lại.

Thời kỳ cho con bú

Fenoterol có bài tiết trong sữa, cần sử dụng thận trọng thuốc này ở người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Những ADR chủ yếu của thuốc chủ vận beta-adrenergic là do sự hoạt hóa quá mức các thụ thể beta-adrenergic. Người có bệnh tim mạch có nguy cơ đặc biệt về ADR. Tuy vậy có thể giảm khả năng xảy ra ADR ở người có bệnh phổi bằng cách dùng thuốc hít thay vì dùng thuốc uống hoặc tiêm. Rất có thể ADR hay gặp của thuốc chủ vận chọn lọc beta₂, nhưng tác dụng này thường được dung nạp.

Thường gặp, ADR >1/100

TKTW: Run cơ, tình trạng kích động, chóng mặt, đau đầu.

Tim mạch: Nhịp tim nhanh, đánh trống ngực.

Tai: Ù tai.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm kali huyết nặng (với liều cao).

Hô hấp: Ho, kích ứng tại chỗ, co thắt phế quản nghịch lý (khi dùng hít).

Tim mạch: Giảm huyết áp tâm trương, tăng huyết áp tâm thu, loạn nhịp tim (với liều cao).

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Thần kinh cơ và xương: Nhược cơ, đau cơ, co cứng cơ.

Khác: Toát mồ hôi.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Da: Phản ứng da.

Khác: Dị ứng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể giảm thiểu run cơ nếu bắt đầu điều trị với liều thấp thuốc chủ vận beta₂ và tăng dần khi dung nạp phát triển. Khi có giảm kali huyết nặng, cần kiểm tra, và bổ sung kali nếu cần.

Khi kết hợp với ipratropium, liều fenoterol sẽ thấp hơn và ADR sẽ giảm.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc có thể được sử dụng qua đường hô hấp (hít), uống hoặc tiêm.

Phải điều chỉnh liều lượng theo nhu cầu từng cá nhân và theo dõi người bệnh trong quá trình điều trị.

Dạng fenoterol hydrobromid:

Tắc đường thở cồn hồi phục:

Người lớn: Hít 1 - 2 liều xịt (100 microgam/xịt) cho tới 3 - 4 lần/ngày. Nếu không đỡ dùng liều cao hơn (200 microgam/xịt, 1 - 2 lần xịt, có thể tới 3 lần xịt/ngày). Liều không được quá 400 microgam cách

6 giờ/lần hoặc 1,6 mg trong 24 giờ. Không nên dùng liều cao cho trẻ dưới 16 tuổi.

Trẻ em trên 6 tuổi: 1 xịt (100 microgam) cho tới 3 lần mỗi ngày.

Dung dịch phun sương:

Người lớn: liều thường dùng: 0,5 - 1,25 mg tùy theo mức độ nặng của cơn hen, có thể tăng liều hàng ngày tối đa tới 2 mg.

Trẻ em từ 5 đến 14 tuổi: 0,1 - 1 mg/liều

Uống:

Người lớn: 5 - 10 mg/lần, 3 lần/ngày.

Trẻ em từ 6 đến 16 tuổi: 2,5 - 7,5 mg/liều, uống 3 lần/ngày hoặc 0,8 mg/kg/ngày, chia làm 3 liều.

Trẻ em từ 2 đến 5 tuổi: uống siro fenoterol 0,1 mg/kg/liều.

Dụ phòng hen do gắng sức

Người lớn: Hít 0,6 đến 1 mg trước khi gắng sức.

Trẻ em: 1 liều 200 microgam trước khi gắng sức.

Điều trị chuyển dạ sớm:

Liều gợi ý: truyền tĩnh mạch 0,5 - 3 microgam/phút, tối đa 4 microgam/phút cho tới khi hết cơn co tử cung, sau đó uống 5 mg sau mỗi 3 - 6 giờ. Cần cân nhắc khi quyết định con co tử cung giảm khoảng 60% trong vòng 15 - 30 phút.

Dạng kết hợp fenoterol hydrobromid và ipratropium bromid:

Người lớn và trẻ em trên 6 tuổi:

Dạng khí dung, bột hít (mỗi liều xịt chứa 50 microgam fenoterol hydrobromid và 20 microgam ipratropium bromid):

Điều trị cơn hen: dùng ngay 2 liều xịt (chứa 100 microgam fenoterol và 40 microgam ipratropium bromid) để làm giảm nhanh triệu chứng. Trong trường hợp hô hấp vẫn chưa được cải thiện thì xịt thêm 2 liều sau vài phút.

Điều trị cách quãng và điều trị dài hạn: 100 microgam fenoterol hydrobromid và 40 microgam ipratropium bromid (2 liều xịt) mỗi lần, ngày 2 - 4 lần, tối đa 16 liều xịt/ngày.

Dạng dung dịch phun sương:

Điều trị cơn hen: 0,25 ml (5 giọt) chứa 125 microgam fenoterol hydrobromid và 62,5 microgam ipratropium bromid. Trong trường hợp nặng, có thể dùng lại liều trên, tối đa 4 lần/ngày, dưới sự giám sát của bác sĩ.

Trẻ em < 6 tuổi (< 22 kg thể trọng):

Cho liều sau đây và cần theo dõi người bệnh chặt chẽ.

Mỗi lần dùng 0,1 ml (khoảng 50 microgam fenoterol hydrobromid và 25 microgam ipratropium bromid)/kg thể trọng; tối đa 0,5 ml/lần, tối đa 3 lần/ngày.

Nên bắt đầu điều trị với liều thấp nhất.

Tương tác thuốc

Các thuốc chẹn beta₂-adrenergic úc chế tác dụng giãn phế quản của thuốc chủ vận beta₂ chọn lọc, do đó tránh dùng đồng thời fenoterol với thuốc chẹn beta.

Không dùng đồng thời fenoterol với các thuốc kích thích beta-adrenergic khác hoặc các amin tác dụng giống thần kinh giao cảm (ví dụ: ephedrin) vì có thể làm tăng ADR và độc tính.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản các chế phẩm fenoterol ở nhiệt độ 15 - 30 °C. Với bình xịt khí dung hít và dung dịch khí dung, không để đông lạnh. Bảo quản dung dịch khí dung trong lọ đóng thật kín.

Quá liều và xử trí

Điều trị quá liều: Giảm liều hoặc ngừng thuốc; nếu uống quá liều, rửa dạ dày; cho một thuốc chẹn beta-adrenergic chọn lọc với tim (ví dụ, acebutolol, atenolol, metoprolol) nếu cần để điều trị loạn nhịp tim, tuy vậy, phải dùng thận trọng thuốc chẹn beta, vì có thể gây co thắt phế quản hoặc cơn hen nặng; điều trị hỗ trợ.

Thông tin qui chế

Fenoterol và ipratropium kết hợp có trong Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

FENTANYL

Tên chung quốc tế: Fentanyl.

Mã ATC: N01AH01, N02AB03.

Loại thuốc: Thuốc giảm đau nhóm opioid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên ngậm: 100 microgam, 200 microgam fentanyl citrat.

Thuốc tiêm (tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp): 100 mg/2 ml; 500 mg/10 ml.

Miếng dán: Miếng dán giải phóng 25 microgam/giờ/trong 72 giờ, miếng dán giải phóng 50 microgam/giờ/trong 72 giờ, miếng dán giải phóng 75 microgam/giờ/trong 72 giờ, miếng dán giải phóng 100 microgam/giờ/trong 72 giờ.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Fentanyl là một opioid tổng hợp. Fentanyl được dùng trước, trong và ngay sau mổ để giảm đau. Thuốc còn được dùng để phòng hoặc làm giảm thở nhanh và giảm cơn sảng cấp sau mổ. Fentanyl citrat được dùng theo đường tiêm để giảm lo âu và tiết nhiều mồ hôi trước khi mổ và được dùng để bổ sung cho gây mê toàn thân hoặc gây tê cục bộ. Fentanyl cũng rất có ích trong việc chuẩn bị cho các phẫu thuật nhỏ hoặc phẫu thuật ngắn ở bệnh nhân ngoại trú, cho các thủ thuật chẩn đoán hay trị liệu đòi hỏi bệnh nhân phải tỉnh táo hay chỉ cần vô cảm rất nồng. Fentanyl là thuốc giảm đau mạnh kiềm gây ngủ morphin, tác dụng giảm đau mạnh gấp 100 lần morphin. Fentanyl liều cao vẫn duy trì chức năng tim ổn định và làm giảm biến chứng nội tiết do stress. Fentanyl giảm đau nhanh tối đa khoảng 3 - 5 phút sau khi tiêm tĩnh mạch và kéo dài khoảng 1 - 2 giờ, đồng thời úc chế hô hấp. Giống như các dạng opioid khác, fentanyl có thể làm cơ co cứng và tim đập chậm.

Dược động học:

Fentanyl được hấp thu tốt qua da, qua niêm mạc miệng, qua đường tiêm. Sau khi tiêm tĩnh mạch liều tối 100 microgam, tác dụng của thuốc xuất hiện nhanh, tác dụng gây mê tối đa đạt sau vài phút và kéo dài 30 - 60 phút. Nếu tiêm bắp thịt, tác dụng của thuốc xuất hiện sau 7 - 15 phút và kéo dài 1 - 2 giờ. Tác dụng úc chế hô hấp có thể tồn tại lâu hơn tác dụng giảm đau. Lượng fentanyl tồn dư trong cơ thể có thể làm tăng tác dụng của liều tiếp theo. Người ta cho rằng sự tái phân bố là nguyên nhân chính làm tác dụng ngắn của fentanyl. Sau khi tiêm tĩnh mạch, fentanyl từ máu nhanh chóng tới phổi và cơ vân rồi tới các phần mỏ ở sâu hơn. Sau đó, thuốc lại từ các nơi này được chuyển từ từ vào vòng đại tuần hoàn. Liều cao hoặc nhiều liều nhắc lại có thể gây tích tụ thuốc và làm tác dụng của thuốc kéo dài. 80 - 85% thuốc gắn vào protein huyết tương (α_1 -acid glycoprotein, albumin và lipoprotein). Phần fentanyl tự do trong huyết tương tăng khi cơ thể bị nhiễm acid. Thể tích phân bố trung bình ở giai đoạn ổn định là 4 - 6 lít/kg.

Fentanyl được hấp thu qua niêm mạc miệng khoảng 25% và chậm hơn ở niêm mạc ống tiêu hóa. Lượng thuốc được hấp thu ở ruột phụ thuộc vào từng cá thể (lượng nước bọt, nuốt nhiều hay ít). Sinh khả dụng và nồng độ đỉnh trong huyết tương của thuốc do hấp thu ở ruột thấp hơn so với theo đường niêm mạc miệng. Nói chung, sinh khả dụng khi dùng viên ngậm khoảng 50%. Các tác dụng an thần, chống lo âu, giảm đau xuất hiện sau 5 - 15 phút, đạt tới đỉnh sau 20 - 50 phút, các tác dụng được lý (ví dụ úc chế hô hấp) có thể kéo dài vài giờ sau khi dùng một liều.

Sử dụng miếng dán có mục đích làm giải phóng fentanyl ở mức tương đối ổn định là 25 microgam/giờ (trên miếng dán có diện tích 10 cm² hoặc 6,25 cm²). Tuy nhiên, lượng thuốc được hấp thu tùy thuộc vào từng người. Trước hết, thuốc ngâm và bão hòa vào da ngay dưới chỗ dán; sau đó đọng ở các lớp trên của da. Nồng độ thuốc trong huyết thanh tăng chậm, đạt mức ổn định sau 12 - 24 giờ và được duy trì tương đối hàng định trong thời gian dán thuốc còn lại (tổng thời gian là 72 giờ). Nồng độ định trong huyết thanh xuất hiện 24 - 72 giờ sau khi dán. Thân nhiệt tăng làm tăng nồng độ thuốc trong huyết thanh (nồng độ tăng thêm 1/3 khi thân nhiệt là 40 °C). Nồng độ ổn định trong huyết thanh của thuốc sau khi dán liên tiếp thay đổi theo cá thể, phụ thuộc vào tính thấm của da và độ thanh thải thuốc của cơ thể.

Fentanyl còn được dùng trong gây mê ngoài màng cứng ở các cơ sở chuyên khoa.

Fentanyl được chuyển hóa mạnh ở gan (bởi isoenzym CYP3A4 cytochrom P₄₅₀) và ở niêm mạc ruột. Khoảng 10% được đào thải ở dạng không đổi qua nước tiểu. Fentanyl phân bố một phần trong dịch não tủy, nhau thai và một lượng rất nhỏ trong sữa.

Thuốc chỉ được dùng theo đúng chỉ định và hướng dẫn của thầy thuốc.

Chỉ định

Giảm đau trong và sau phẫu thuật.

Chú ý:

Dạng thuốc tiêm được dùng để làm giảm lo âu, an thần trước mổ và hỗ trợ cho gây mê; trong việc chuẩn bị cho các phẫu thuật nhỏ hoặc phẫu thuật ngắn ở bệnh nhân ngoại trú, cho các thủ thuật chẩn đoán hay trị liệu đòi hỏi bệnh nhân phải tỉnh táo hay chỉ cần vô cảm rất nồng.

Dạng viên ngâm được dùng để giảm đau mạn tính ở bệnh nhân bị ung thư có dung nạp opiat. Không dùng dạng này để giảm đau cấp tính, đau sau mổ cho người không dung nạp opiat do nguy cơ làm suy hô hấp.

Dạng miếng dán được dùng để điều trị đau mạn tính vừa, nặng cần giảm đau bằng opiat (ví dụ đau do ung thư) do các thuốc giảm đau khác không có tác dụng và cần dùng liên tục opiat trong thời gian dài. Chỉ dùng cho người có dung nạp opiat để tránh nguy cơ bị suy hô hấp có thể gây chết người.

Chống chỉ định

Ứng đờm - suy hô hấp (nếu không có trang bị hỗ trợ hô hấp). Đau nhẹ (trong trường hợp này, nên dùng các thuốc giảm đau khác như acetaminophen, thuốc giảm đau không steroid).

Bệnh nhược cơ.

Thận trọng

Các trường hợp bệnh phổi mạn tính.

Chấn thương sọ não và tăng áp lực sọ não.

Bệnh tim (nhịp tim chậm).

Trầm cảm.

Nghiện rượu, ma túy.

Người không dung nạp opiat (các tai biến hay xảy ra và nặng hơn ở người không dung nạp opiat). Luôn luôn theo dõi để phòng suy hô hấp, khi cần thì phải làm hô hấp nhân tạo.

Các loại thuốc dán có thể gây bóng khi bệnh nhân cần chụpIRM, vì vậy phải bóc miếng dán trước khi đi chụpIRM.

Thời kỳ mang thai

Thuốc giảm đau opioid có thể gây úc chế hô hấp ở thai nhi, tác dụng này có thể kéo dài; bởi vậy không dùng cho phụ nữ mang thai. Với phụ nữ sắp sinh (2 - 3 giờ trước khi sinh), fentanyl chỉ được chỉ định trong các trường hợp thật cần sau khi đã cân nhắc kỹ lợi ích

và nguy cơ và phải theo dõi chặt chẽ tình trạng của mẹ và con. Có tài liệu khuyên không nên dùng.

Thời kỳ cho con bú

Fentanyl được chỉ định đối với phụ nữ cho con bú, mặc dù có trong sữa mẹ, nhưng ở liều điều trị fentanyl không gây tác động đối với trẻ đang bú. Có tài liệu khuyên không nên dùng cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khoảng 45% trường hợp điều trị với fentanyl có thể xuất hiện tác dụng không mong muốn.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Chóng mặt, ngủ lơ mơ, lú lẫn, ảo giác, ra mồ hôi, đỏ bừng mặt, sảng khoái.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, táo bón, co thắt túi mật, khô miệng.

Tiết niệu: Đái khó.

Tuần hoàn: Nhịp tim chậm, hạ huyết áp thoáng qua, đánh trống ngực, loạn nhịp, suy tim thu.

Hô hấp: Suy hô hấp, ngạt, thở nhanh.

Cơ xương: Cơ cứng cơ bao gồm cơ lòng ngực, giật rung cơ.

Mắt: Co đồng tử.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng dị ứng, phản vệ, co thắt phế quản, ngứa, mày đay.

Hô hấp: Co thắt thanh quản.

Tuần hoàn: Giảm nhịp tim và suy tim có thể tăng nếu người bệnh đang dùng thuốc điều trị kháng cholinergic, hoặc fentanyl kết hợp với các thuốc giãn cơ (hủy thần kinh đối giao cảm).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nhip tim chậm: Dùng atropin.

Suy hô hấp: Trong khi mổ, nếu suy hô hấp vẫn còn sau khi mổ thì phải hô hấp nhân tạo kéo dài. Ngoài ra có thể phải tiêm tĩnh mạch naloxon. Phải dò liều naloxon thật cẩn thận để đạt hiệu quả mong muốn mà không ảnh hưởng đến việc kiểm soát đau sau mổ hoặc không gây tác dụng không mong muốn khác như tăng huyết áp và nhịp tim nhanh. Liều khởi đầu có thể là 0,5 microgam naloxon/kg thể trọng, tiêm tĩnh mạch. Phải tiếp tục theo dõi suy hô hấp để tiêm bổ sung naloxon nếu cần. Tiêm truyền tĩnh mạch liên tục có thể liên tục kiểm soát được các tác dụng không mong muốn của opioid. Hạ huyết áp: Bồi phụ nước và điện giải. Đặt người bệnh ở tư thế máu dễ trở về tim, nếu điều kiện mổ cho phép. Nếu cần thiết, tiêm thuốc tăng huyết áp (trong hoặc sau mổ) và/hoặc naloxon (chỉ tiêm sau mổ).

Cứng cơ: Tiêm thuốc ức chế dẫn truyền thần kinh cơ và hỗ trợ hô hấp hoặc có thể tiêm naloxon. Những biện pháp hỗ trợ khác cần phải sử dụng nếu cần thiết.

Có thể làm giảm nguy cơ cứng cơ nếu tiêm tĩnh mạch chậm và được chỉ định dùng các thuốc benzodiazepin trước khi dùng fentanyl. Có thể xảy ra suy hô hấp thứ cấp sau mổ.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Fentanyl chỉ dùng ở bệnh viện do cán bộ có kinh nghiệm về gây mê bằng đường tĩnh mạch, gây mê ngoài màng cứng và quen xử trí các tai biến của thuốc giảm đau opioid. Cơ sở phải có sẵn thuốc đối kháng opioid, thuốc hồi sức, phương tiện đặt nội khí quản và oxygen, trong và sau khi dùng fentanyl.

Viên ngâm: Chỉ dùng kéo để lấy viên thuốc ra khỏi vỉ ngay trước khi dùng (không quá 15 phút); đặt viên thuốc giữa má và cung lợp dưới; không nhai, nuốt viên thuốc; có thể chuyển viên thuốc sang

phía má bên kia.

Miếng dán: Phải dán trên chỗ da khô, da lành, không có long, không hở ra ngoài trời, bề mặt phẳng (vùng ngực, lưng, lườn, cánh tay); dùng tay ấn lên miếng dán trong 30 giây, đảm bảo cho toàn bộ miếng dán nhất là các góc đều tiếp xúc; với trẻ nhỏ và người có rối loạn ý thức thì phải dán miếng dán ở chỗ không thể bị bệnh nhân lấy ra và cho vào miệng.

Vùng da dán thuốc: Không được cạo lông mà phải nhổ lông; chỉ rửa vùng này bằng nước sạch, không dùng xà phòng, dầu, dung dịch tẩy, còn hay hóa chất để tránh bị kích thích. Sau khi dán thuốc, bệnh nhân có thể tắm, gội hay bơi nhưng cần tránh phơi nắng, tránh tắm nước nóng, tránh để vùng có dán thuốc bị chiếu nhiệt trực tiếp vì sẽ làm tăng hấp thu thuốc, có thể dẫn đến quá liều. Phải luân chuyển vị trí dán thuốc, không dán mãi ở 1 chỗ hoặc dán đè lên chỗ dán cũ.

Liều dùng:

Liều lượng dao động tùy theo phẫu thuật và đáp ứng của người bệnh.

Dùng cho tiền mê: 50 - 100 microgam có thể tiêm bắp trước khi gây mê 30 - 60 phút, tuy nhiên thường hay tiêm tĩnh mạch chậm ít nhất từ 1 đến 2 phút.

Bổ trợ gây mê: Liều lượng có thể thay đổi tùy theo tiêu, trung hoặc đại phẫu thuật và có hỗ trợ hô hấp hay không. Với người bệnh tự thở: 50 - 200 microgam, sau đó tùy theo tình hình có thể bổ sung 50 microgam, 30 phút sau. Với liều trên 200 microgam, suy hô hấp đã có thể xảy ra. Với người bệnh được hô hấp hỗ trợ có thể dùng liều khởi đầu từ 300 - 3 500 microgam (tới 50 microgam/kg thể trọng), sau đó từng thời gian bổ sung 100 - 200 microgam tùy theo đáp ứng của người bệnh. Liều cao thường áp dụng trong mổ tim và các phẫu thuật phức tạp về thần kinh và chỉnh hình có thời gian mổ kéo dài. **Giảm đau sau phẫu thuật, bồn chồn, nhịp tim nhanh, thở nhanh, sảng cát:** 50 - 100 microgam tiêm tĩnh mạch, có thể nhắc lại sau 1 - 2 giờ nếu cần.

Người cao tuổi: Phải giảm liều.

Trẻ em (từ 2 - 12 tuổi): Trường hợp không có hỗ trợ hô hấp, liều khởi đầu từ 3 - 5 microgam/kg thể trọng, liều bổ sung 1 microgam/kg; trường hợp có hỗ trợ hô hấp, liều khởi đầu có thể tăng lên là 15 microgam/kg thể trọng hoặc có thể dùng liều 2 - 3 microgam/kg.

Tương tác thuốc

Fentanyl citrat có những tương tác giống như tương tác của các opiat.

Sử dụng fentanyl đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4 như một số kháng sinh nhóm macrolid (ví dụ: clarithromycin, erythromycin, troleandomycin), dẫn xuất azol (ví dụ: fluconazol, itraconazol, ketoconazol), các thuốc ức chế protease trong điều trị HIV (như fosamprenavir, nelfinavir, ritonavir), amiodaron, aprepitant, diltiazem, nefazodon, verapamil, nuroc bưởi có thể làm tăng sinh khả dụng và làm giảm thanh thai fentanyl. Điều này có thể dẫn đến kéo dài tác dụng opiat của thuốc, kê cả ức chế hô hấp gây tử vong. Ngược lại, dùng fentanyl đồng thời với các thuốc kích thích CYP 3A4 có thể làm giảm tác dụng của fentanyl.

Tác dụng giảm đau của fentanyl tăng bởi các tác nhân ức chế thần kinh trung ương như: Rượu, thuốc gây mê, thuốc ngủ, thuốc chống trầm cảm ba vòng, phenothiazin.

Tác dụng trên đường tiêu hóa của fentanyl làm giảm hấp thu một số thuốc: Mexiletin, metoclopramid.

Huyết áp giảm mạnh thường xảy ra khi phối hợp fentanyl với thuốc chẹn beta-adrenergic và thuốc chẹn kênh calci.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc tiêm fentanyl citrat bền khi bảo quản ở điều kiện thường, tránh ánh sáng.

Hỗn hợp trộn fentanyl với dung dịch tiêm truyền natri clorid 0,9%

có độ ổn định trong 30 ngày khi bảo quản ở nhiệt độ 23 °C.

Phải giữ bao bì lành lặn, xa tầm với của trẻ.

Tương kỵ

Fentanyl citrat tương kỵ với thiopenton, methohexiton natri. Kết tủa sẽ tạo thành khi tiêm truyền fentanyl phối hợp với droperidol ngay sau khi tiêm nafcilin natri. Fentanyl citrat tương hợp với dung dịch glucose 5% và natri clorid 0,9%.

Quá liều và xử trí

Trong trường hợp ngộ độc, để người bệnh nằm thoải mái, điều trị suy hô hấp và sốc.

Sau đó dùng thuốc giải độc naloxon hydroclorid: 0,4 - 2 mg tiêm tĩnh mạch, nhắc lại sau mỗi 2 - 3 phút, có thể dùng với liều 10 mg. Naloxon có thể tiêm dưới da, tiêm bắp, hoặc tiêm tĩnh mạch.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

DBL Fentanyl; Dolforin; Durogesic; Fenilham

FEXOFENADIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Fexofenadine hydrochloride.

Mã ATC: R06AX26.

Loại thuốc: Kháng histamin thế hệ 2, đối kháng thụ thể H₁.

Dạng thuốc và hàm lượng

Fexofenadin hydroclorid:

Nang 30 mg, viên nén 30 mg; 60 mg; 180 mg, viên rã trong miệng 30 mg, hỗn dịch uống 6 mg/1 ml (30 ml, 300 ml).

Fexofenadin hydroclorid và pseudoephedrin kết hợp:

Viên nén giải phóng kéo dài 12 giờ: fexofenadin hydroclorid 60 mg (giải phóng ngay) và pseudoephedrin hydroclorid 120 mg (giải phóng kéo dài); viên nén giải phóng kéo dài 24 giờ: fexofenadin hydroclorid 180 mg (giải phóng ngay) và pseudoephedrin hydroclorid 240 mg (giải phóng kéo dài).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Fexofenadin là thuốc kháng histamin thế hệ hai, có tác dụng đối kháng đặc hiệu và chọn lọc trên thụ thể H₁ ngoại vi. Thuốc là một chất chuyển hóa có hoạt tính của terfenadin, cũng cạnh tranh với histamin tại các thụ thể H₁ ở đường tiêu hóa, mạch máu và đường hô hấp, nhưng không còn độc tính đối với tim do không ức chế kênh kali liên quan đến sự tái cung tế bào cơ tim. Fexofenadin không có tác dụng đáng kể đối kháng acetylcholin, đối kháng dopamin và không có tác dụng ức chế thụ thể alpha₁ hoặc beta-adrenergic. Ở liều điều trị, thuốc không gây ngủ hay ảnh hưởng đến thần kinh trung ương. Thuốc có tác dụng nhanh và kéo dài do thuốc gắn chặt vào thụ thể H₁, tạo thành phức hợp bền vững và tách ra chậm.

Dược động học

Thuốc hấp thu tốt khi dùng đường uống và bắt đầu phát huy tác dụng sau khi uống 60 phút. Nồng độ đỉnh trong máu đạt được sau 2 - 3 giờ. Thức ăn giàu chất béo làm giảm nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 17% và kéo dài thời gian đạt nồng độ đỉnh của thuốc (đến khoảng 4h). Tác dụng kháng histamin kéo dài hơn 12 giờ.

Tỉ lệ liên kết với protein huyết tương của thuốc là 60 - 70%, chủ yếu với albumin và alpha₁-acid glycoprotein. Không rõ thuốc có qua nhau thai hoặc bài tiết vào sữa mẹ hay không, nhưng khi dùng

terfenadin đã phát hiện được fexofenadin là chất chuyển hóa của terfenadin trong sữa mẹ. Fexofenadin không qua hàng rào máu - não. Fexofenadin rất ít bị chuyển hóa (khoảng 5%, chủ yếu ở niêm mạc ruột. Chỉ có khoảng 0,5 - 1,5% được chuyển hóa ở gan nhờ hệ enzym cytochrom P₄₅₀ thành chất không có hoạt tính). Khoảng 3,5% liều fexofenadin chuyển hóa qua pha II (không liên quan đến hệ enzym cytochrom P₄₅₀) thành dẫn chất methyl este. Chất chuyển hóa này chỉ thấy ở trong phân nên có thể có sự tham gia của các vi khuẩn đường ruột vào chuyển hóa này. Nửa đời thải trừ của fexofenadin khoảng 14,4 giờ, kéo dài hơn (31 - 72%) ở người suy thận. Thuốc thải trừ chủ yếu qua phân (xấp xỉ 80%) và nước tiểu (11 - 12%) dưới dạng không đổi.

Dược động học ở người suy thận:

Cl_{er} 41 - 80 ml/phút: nồng độ đỉnh cao hơn 87%, nửa đời thải trừ dài hơn 59%.

Cl_{er} 11 - 40 ml/phút: nồng độ đỉnh cao hơn 111%, nửa đời thải trừ dài hơn 72%.

Cl_{er} ≤ 10 ml/phút (ở người đang thực hiện thẩm phân): nồng độ đỉnh cao hơn 82% và nửa đời thải trừ dài hơn 31% so với người khỏe mạnh.

Loại bỏ băng thẩm phân máu không hiệu quả.

Chỉ định

Fexofenadin được chỉ định dùng điều trị triệu chứng trong viêm mũi dị ứng theo mùa, mày đay mạn tính vô căn ở người lớn và trẻ em trên 6 tuổi.

Chống chỉ định

Quá mẫn với fexofenadin, terfenadin hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Tuy fexofenadin ít gây buồn ngủ, nhưng vẫn cần thận trọng khi lái xe hoặc điều khiển máy móc đòi hỏi phải tinh túc.

Cần thận trọng và điều chỉnh liều thích hợp khi dùng thuốc cho người có chức năng thận suy giảm vì nồng độ thuốc trong huyết tương tăng do nửa đời thải trừ kéo dài. Cần thận trọng khi dùng thuốc cho người cao tuổi (trên 65 tuổi) thường có suy giảm sinh lý chức năng thận.

Độ an toàn và tính hiệu quả của thuốc ở trẻ em dưới 6 tháng tuổi chưa xác định được.

Cần ngừng fexofenadin ít nhất 24 - 48 giờ trước khi tiến hành các thử nghiệm kháng nguyên tiêm trong da.

Dùng fexofenadin làm bệnh vẩy nến nặng lên.

Thời kỳ mang thai

Do chưa có nghiên cứu đầy đủ trên người mang thai, nên chỉ dùng fexofenadin cho phụ nữ mang thai khi 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 hay không dù rằng chưa thấy tác dụng không mong muốn ở trẻ sơ sinh khi bà mẹ cho con bú dùng fexofenadin, vì vậy cần thận trọng khi dùng fexofenadin cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát, tỉ lệ gặp tác dụng không mong muốn ở nhóm người bệnh dùng fexofenadin tương tự nhóm dùng placebo. Các tác dụng không mong muốn của thuốc không bị ảnh hưởng bởi liều dùng, tuổi, giới và chủng tộc của bệnh nhân.

Thường gặp, ADR >1/100

Thần kinh: Buồn ngủ, mệt mỏi, đau đầu, mất ngủ, chóng mặt.

Tiêu hoá: Buồn nôn, khó tiêu.

Khác: Dễ bị nhiễm virus (cảm, cúm), đau bụng trong kỳ kinh nguyệt, dễ bị nhiễm khuẩn hô hấp trên, ngứa họng, ho, sốt, viêm tai giữa, viêm xoang, đau lưng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100

Thần kinh: Sợ hãi, rối loạn giấc ngủ, ác mộng.

Tiêu hoá: Khô miệng, đau bụng.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Da: Ban, mày đay, ngứa.

Phản ứng quá mẫn: Phù mạch, tức ngực, khó thở, đỏ bừng, choáng phản vệ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

ADR của thuốc thường nhẹ, chỉ 2,2% người bệnh phải ngừng thuốc do ADR của thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc dùng đường uống. Không uống với nước hoa quả. Thời điểm uống thuốc không phụ thuộc vào bữa ăn.

Sinh khả dụng của nang fexofenadin tương đương với viên nén. Uống nang thuốc không cần chú ý đến bữa ăn nhung không được uống quá gần (trong 15 phút) với các thuốc kháng acid chứa magnesi và nhôm.

Viên giải phóng chậm phải uống lúc đói, không được nhai.

Viem mũi dị ứng:

Liều thông thường để điều trị triệu chứng cho người lớn và trẻ em trên 12 tuổi là 60 mg x 2 lần/ngày hoặc 180 mg, uống 1 lần/ngày.

Liều thông thường cho trẻ em từ 2 đến 11 tuổi là 30 mg x 2 lần/ngày.

Mày đay mạn tính vô căn:

Liều thông thường cho người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên là 60 mg x 2 lần/ngày hoặc 180 mg, uống 1 lần/ngày.

Liều cho trẻ em từ 2 đến 11 tuổi là 30 mg x 2 lần/ngày.

Trẻ em từ 6 tháng tới 2 tuổi: 15 mg một lần x 2 lần mỗi ngày.

Người già và suy thận:

Trẻ em từ 12 tuổi trở lên và người lớn bị suy thận, người già: Bắt đầu dùng từ liều 60 mg uống 1 lần/ngày, điều chỉnh liều theo chức năng thận.

Trẻ em từ 2 đến 11 tuổi bị suy thận dùng 30 mg x 1 lần/ngày.

Trẻ em từ 6 tháng tới dưới 2 tuổi dùng 15 mg x 1 lần/ngày.

Tương tác thuốc

Erythromycin và ketoconazol làm tăng nồng độ fexofenadin trong huyết tương nhưng không làm thay đổi QT.

Nồng độ fexofenadin có thể bị tăng do erythromycin, ketoconazol, verapamil, các chất ức chế p-glycoprotein.

Không dùng đồng thời fexofenadin với các thuốc kháng acid chứa nhôm, magnesi vì sẽ làm giảm hấp thu fexofenadin.

Fexofenadin có thể làm tăng nồng độ cồn, các chất an thần hệ TKTW, các chất kháng cholinergic.

Fexofenadin có thể làm giảm nồng độ các chất ức chế acetylcholinesterase (ở TKTW), betahistin.

Fexofenadin có thể bị giảm nồng độ bởi các chất ức chế acetylcholinesterase (ở TKTW), amphetamine, các chất kháng acid, nước ép quả bưởi, rifampin.

Tương kỵ

Nước hoa quả (cam, bưởi, táo) có thể làm giảm sinh khả dụng của fexofenadin tới 36%. Tránh dùng fexofenadin với cồn ethyl (rượu) vì làm tăng nguy cơ an thần (ngủ).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ 20 - 25 °C, tránh ẩm.

Quá liều và xử trí

Thông tin về độc tính cấp của fexofenadin còn hạn chế. Tuy nhiên, buồn ngủ, chóng mặt, khô miệng đã được báo cáo.

Xử trí: Sử dụng các biện pháp thông thường để loại bỏ phần thuốc còn chưa được hấp thu ở óng tiêu hoá. Điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng.

Thâm phân máu làm giảm nồng độ thuốc trong máu không đáng kể (1,7%). Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Agimfast; Alerday-120; Allerphast; Allerstat 120; Amfendin 60; Bixofen 60; Cadifast; Cetecocenfast 60; Danapha-Telfadin; Dofexo; Dolfast; Entefast; Euvifast 60; Fanozo; Fefasdin; Fegra; Fenafex; Fenidofex; Fexalar; Fexenafast; Fexet; Fexihist; Fexikon-60; Fexmebi; Fexnad; Fexo 180; Fexofast 180; Fexogra; Fexolergic; Fexon-120; Fexonadin; Fexostad 60; Fexotamine 120; Fexotil 120; Finarine; Fixdep-180; Genfix; Geoxofx 120; Glodas 60; Hasalfast; Histaloc 120; Histofen 60; Imexofen; Inflex Kid; Kofixir; Lerphat; Lotufast; Malag-60; Meditefast; Novahist; Ormyco; Ridaflex 60; Robfexo; SaViFexo 60; Telanhis; Telfast BD; Telfor; Telgate; Tel-gest; Tenacfcite 60; Ternafast 60; Texofen-60; Tilfur; Tiphafast; Tocimat; Torfast 120; Ultigra 120; Vometidin 60; Xonatrix.

FILGRASTIM

Tên chung quốc tế: Filgrastim.

Mā ATC: L03AA02.

Loại thuốc: Yếu tố kích thích tăng trưởng bạch cầu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ hoặc bơm tiêm có thuốc săn đê tiêm: 30 triệu đơn vị (300 microgam)/ml; 48 triệu đơn vị (480 microgam)/1,6 ml; 60 triệu đơn vị (600 microgam)/ml; 96 triệu đơn vị (960 microgam)/ml (lo 0,5 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Filgrastim là một yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt của người (G-CSF), được sản xuất bằng công nghệ tái tổ hợp DNA có hoạt tính giống hoàn toàn yếu tố nội sinh kích thích dòng bạch cầu hạt của người. Thuốc điều hòa việc sản xuất và huy động các bạch cầu hạt trung tính từ tủy xương và có thể ở cả nơi khác như lách. Thuốc gắn vào các thụ thể đặc hiệu trên bề mặt của các tế bào tạo máu, kích thích sự hoạt hóa, tăng sinh và biệt hóa các tế bào tiền thân bạch cầu trung tính, làm tăng sự di chuyển và khả năng thực bào của bạch cầu hạt trung tính. Thuốc được dùng trong lâm sàng để phòng ngừa và điều trị chứng giảm bạch cầu trung tính do nhiều nguyên nhân. Sau khi dùng thuốc, số lượng tế bào bạch cầu trung tính tăng ở máu ngoại vi trong vòng 24 giờ, và số lượng bạch cầu đơn nhân lớn (monocyt) cũng tăng chút ít. Trong một số trường hợp giảm bạch cầu trung tính mạn, điều trị cũng làm tăng sản xuất bạch cầu hạt ura eosin và ura base. Tăng bạch cầu hạt trung tính phụ thuộc trực tiếp vào liều. Filgrastim có hiệu quả làm tăng số lượng bạch cầu trung tính và làm thuyên giảm bệnh ở người giảm bạch cầu trung tính nặng, mạn tính, bao gồm cả hội chứng Kostmann và giảm bạch cầu trung tính chu kỳ, vô căn. Ngoài ra, filgrastim khôi phục nhanh bạch cầu trung tính ở người mất bạch cầu hạt do thuốc. Khi ngừng điều trị, bạch cầu hạt trung tính lưu hành giảm 50% trong vòng 1 - 2 ngày và trở lại mức bình thường trong vòng 4 - 7 ngày. Filgrastim, dùng đơn độc hoặc sau hóa trị liệu, huy động các tế bào gốc vào tuần hoàn ngoại vi; có thể thu thập được các tế bào này

thông qua tách rút chọn lọc bạch cầu ra khỏi máu. Sau đó có thể truyền các tế bào gốc ngoại vi này trả trở lại sau khi điều trị hóa chất liều cao thay cho hoặc để hỗ trợ cho ghép tủy xương tự thân, nhằm đẩy nhanh quá trình hồi phục.

Điều trị cho trẻ em và người lớn bị giảm bạch cầu trung tính mạn (giảm bạch cầu trung tính chu kỳ, bẩm sinh và vô căn) làm tăng bạch cầu trung tính lưu hành trong máu ngoại vi và giảm nguy cơ nhiễm khuẩn.

Filgrastim với liều 230 microgam/m² diện tích da/ngày, làm giảm đáng kể tỷ lệ, thời gian và mức độ nặng của giảm bạch cầu trung tính ở người đang dùng hóa trị liệu liều thông thường với các thuốc như cyclophosphamid, doxorubicin kèm với etoposid.

Cùng với sự cải thiện giám bạch cầu trung tính, tỷ lệ giám bạch cầu trung tính có sót có thể giảm khoảng 50%. Tỷ lệ nằm viện và nhu cầu điều trị bằng kháng sinh tĩnh mạch cũng giảm theo tỷ lệ tương ứng.

Vì không phải tất cả các người bệnh dùng hóa trị liệu với liều thông thường có nguy cơ biến chứng nhiễm khuẩn, nên filgrastim được dành cho các trường hợp đã bị giảm bạch cầu trung tính có sót trong một liệu trình hóa trị liệu trước đó. Như vậy, khi phối hợp với liệu pháp kháng sinh tinh mạch thông thường, filgrastim làm thuyên giảm bệnh ở người đã bị giảm bạch cầu trung tính có sót và

có tác dụng tốt là rút ngắn thời gian nằm viện.
Cần chú ý sử dụng các yếu tố tăng trưởng tạo máu nhằm hỗ trợ hóa trị liệu liều cao để cải thiện kết quả điều trị người bị khối u, có đáp ứng với hóa trị liệu. Filgrastim dùng đơn độc cho phép tăng nhẹ liều và/hoặc tăng dần liều trong một số phác đồ hóa trị liệu thông thường. Hơn nữa, thuốc đã chứng tỏ có ích như một thuốc bổ trợ cho hóa trị liệu úc chê tuy kèm theo việc thu thập tế bào gốc để ghép tuy xương tự thân, và/hoặc truyền các tế bào tiền thân máu ngoại vi.

Dược động học

Hấp thu và thanh thải filgrastim theo kiểu dược động học bậc một mà không phụ thuộc rõ vào nồng độ. Có mối tương quan tuyến tính thuận giữa liều tiêm và nồng độ filgrastim trong huyết thanh, dù tiêm tĩnh mạch hay tiêm dưới da. Sau khi tiêm dưới da, nồng độ đỉnh huyết tương đạt được sau 2 - 6 giờ. Sau khi tiêm dưới da với liều khuyến cáo, nồng độ trong huyết thanh được duy trì trên 10 nanogram/ml, trong 8 đến 16 giờ. Truyền tĩnh mạch liên tục 24 giờ với liều 20 microgram/kg, trong 11 đến 20 ngày, cho nồng độ filgrastim ổn định trong huyết thanh và không thấy thuốc tích lũy trong thời gian khảo sát (11 - 20 ngày).

Thể tích phân bố trung bình 150 ml/kg ở cả người bình thường và người mắc ung thư. Nửa đời thải trừ ở cả người bình thường và người mắc ung thư là 1,8 - 3,5 giờ, ở trẻ sơ sinh là 4,4 giờ.

Trong vòng 24 giờ sau khi tiêm, số lượng bạch cầu trung tính tăng nhanh chóng và đạt đỉnh sau 3 - 5 ngày. Sau 2 ngày ngừng dùng thuốc, số lượng bạch cầu trung tính giảm đi 50% và trở về mức bình thường trong vòng 4 - 7 ngày.

Người ta chưa xác định được đầy đủ sự chuyển hóa của filgrastim và không biết thuốc được chuyển hóa hoặc đào thải như thế nào.

Chỉ định

Chứng giảm bạch cầu trung tính do dùng thuốc úc chế tủy (giảm bạch cầu có sốt) ở bệnh nhân bị u ác tính không phải tủy.

Rút ngắn thời gian phục hồi bạch cầu trung tính và thời gian bị sốt do điều trị bằng hóa chất ở người bệnh bị bạch cầu cấp dòng tủy.

Giảm sự xuất hiện và mức độ của các hậu quả do giảm bạch cầu trung tính (sốt, nhiễm khuẩn, loét miệng - hầu) ở người bệnh mắc giảm

bạch cầu trung tính bẩm sinh, có chu kỳ hoặc không rõ cẩn nguyên. Giảm thời gian bị giảm bạch cầu hạt và hậu quả ở người bệnh được truyền tủy tự thân hoặc đồng loại.

Huy động tế bào tạo máu ra máu ngoại vi để tập trung tế bào trong tách chọn lọc bạch cầu từ máu (leukapheresis).

Giảm bạch cầu trung tính do thuốc ở người bệnh có HIV.

Chống chỉ định

Quá mẫn với filgrastim, với các protein của *E. coli* hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Liều filgrastim đầu tiên không bao giờ được dùng 24 giờ trước hóa trị liệu và cho đến 24 giờ sau khi ngừng hóa trị liệu,

Thuốc có thể làm các khối u phát triển, nhất là các khối ác tính của tuỷ bởi vậy phải thận trọng khi dùng ở bệnh nhân có khối u có đặc điểm u tuy.

Khi được dùng cùng với plerixafor để huy động tế bào gốc, thuốc làm tăng bạch cầu trong máu toàn hoàn; phải theo dõi số lượng bạch cầu và thận trọng ở bệnh nhân có số lượng bạch cầu $> 50\,000/\text{mm}^3$.

Do nguy cơ tiềm ẩn tăng bạch cầu trong máu, nên cần phải theo dõi số lượng bạch cầu. Nếu số lượng bạch cầu tăng trên $50 \times 10^9/\text{lít}$ sau khi xuống thấp nhất, phải ngừng điều trị ngay. Khoảng 5% người bệnh dùng liều bình thường 3 microgam/kg/ngày có thể có số lượng bạch cầu tăng trên $100 \times 10^9/\text{lít}$. Số lượng tiểu cầu và hematocrit trong máu phải được theo dõi sát sao, có khi phải đếm bạch cầu và tiểu cầu 3 lần/tuần (trường hợp người bệnh được ghép tủy) để theo dõi sự phục hồi tủy.

Phản ứng dị ứng (mẩn ngứa, thở khò khè, khó thở, tim nhanh, huyết áp hạ) có thể xảy ra ở những liều đầu tiên hoặc những liều tiếp theo và thường xảy ra khoảng 30 phút sau khi tiêm hoặc truyền tĩnh mạch.

Thận trọng khi dùng ở người bệnh mắc bệnh thiếu máu hồng cầu liêm.

Người bệnh có chức năng gan hoặc thận suy giảm có nhiều nguy cơ bị tác dụng phụ. Người bệnh đã từng bị viêm mạch hoặc các bệnh viêm toàn thân khác cũng có nhiều nguy cơ bị tác dụng phụ.

Thời kỳ mang thai

Có một số nghiên cứu thực nghiệm chứng tỏ filgrastim làm tăng nguy cơ gây tử vong cho thai nhi. Do đó, chỉ dùng filgrastim cho người mang thai khi thấy lợi ích cho mẹ hơn nguy cơ cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Hiện không rõ filgrastim có được tiết qua sữa hay không, do đó phải rất thận trọng khi dùng cho các bà mẹ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các dữ liệu hiện có chứng tỏ filgrastim được dung nạp tốt. ADR phổ biến nhất là đau xương nhẹ đến vừa, ở khoảng 20% người bệnh. Đau này thường có thể giải quyết được bằng các thuốc giảm đau mà không cần phải ngừng điều trị. Lactat dehydrogenase, phosphatase kiềm, acid uric và gama-glutamyl-transferase tăng vừa trong huyết thanh ở 50% số người điều trị.

Rất thường gặp, $ADR > 10/100$

Toàn thân: Sốt.

Da: Phản ứng tại chỗ tiêm, rụng tóc, ngoại ban, làm nặng thêm bệnh da dã có, xuất huyết dưới da.

Lách to.

Gan: Tăng phosphatase kiềm.

Cơ xương: Đau cơ, xương. Thường đau ở vùng lưng dưới, mào chậu, úc. Tác dụng phụ này phụ thuộc vào liều dùng.

Hô hấp: Chảy máu cam.

Thường gặp, $1/100 < ADR < 10/100$

Tim mạch: Tăng/giảm huyết áp, S-T chênh, loạn nhịp tim, nhồi máu cơ tim.

Thần kinh: Nhức đầu.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, viêm phúc mạc.

Máu: Tăng bạch cầu, bí phản ứng khi truyền máu.

Ít gặp, $ADR < 1/100$

Suy hô hấp cấp, phản ứng dị ứng, rụng tóc, xuất huyết phế nang, đau khớp, xuất huyết não, viêm mạch da, khó thở, phù mặt, hồng ban nút, dài ra máu, ho ra máu, gan to, phản ứng quá mẫn, phản ứng chỗ tiêm, loãng xương, viêm màng ngoài tim, protein niệu, làm bệnh vẩy nến nặng thêm, thâm nhiễm phổi, suy thận, vỡ lách, đợt mắc thiếu máu hồng cầu liêm, hội chứng Sweet (viêm da sót cấp tính), nhịp tim nhanh, giảm tiểu cầu, viêm tắc tĩnh mạch, loạn nhịp tim trên thất thoáng qua, nổi mày đay, thở khò khè

Chú ý: Đã gặp protein niệu và huyết niệu trong điều trị lâu dài. Có thể thấy glucose huyết giảm vừa phải lúc đói. Một số ít báo cáo nghi ngờ có mối liên quan giữa việc phát triển loạn sản tủy hoặc bệnh bạch cầu với việc dùng filgrastim ở người giảm bạch cầu trung tính bẩm sinh.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Đau xương do filgrastim thường từ nhẹ đến vừa, có thể phòng ngừa hoặc điều trị có hiệu quả bằng các thuốc uống giảm đau không có thuốc phiện (như paracetamol). Tuy nhiên cũng có khi đau xương khá nặng, đòi hỏi phải dùng các loại giảm đau opiat và đôi khi phải ngừng điều trị bằng filgrastim. Đau xương thường tự mất đi trong khi vẫn tiếp tục điều trị bằng filgrastim hoặc hết trong một thời gian ngắn sau khi kết thúc điều trị bằng filgrastim.

Trong các trường hợp nặng, xuất hiện ADR ở da liên quan đến số lượng bạch cầu trung tính cao và thâm nhiễm tại chỗ có các mạch máu viêm, hậu quả của điều trị bằng filgrastim. Do vậy ở người bệnh được điều trị bằng filgrastim, cần theo dõi các ADR trên da, và phải sử dụng thuốc một cách thận trọng ở những người bệnh đã bị các bệnh tự miễn hay viêm da.

Các phản ứng kiểu phản vệ và dị ứng cũng thường gặp khi dùng filgrastim tiêm tĩnh mạch. Đa số các trường hợp phản ứng xảy ra trong vòng 30 phút đầu sau khi tiêm. Triệu chứng thường hết sau khi dùng kháng histamin, steroid, thuốc giãn phế quản và/hoặc epinephrin (adrenalin), tuy nhiên có đến trên 50% bị tái phát.

Giảm tiểu cầu, trong đa số các trường hợp, được xử trí bằng giảm liều hoặc ngừng dùng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Tiêm dưới da hoặc truyền tĩnh mạch hàng ngày trong thời gian ngắn 15 - 60 phút. Pha loãng thuốc trong dung dịch glucose 5%. Phải tiếp tục dùng filgrastim cho tới khi số lượng bạch cầu trung tính dự tính thấp nhất đã vượt qua và số lượng bạch cầu trung tính đã trở lại mức bình thường. Thời gian điều trị cần thiết có thể tới 14 ngày, phụ thuộc vào typ, liều và thời gian dùng hóa trị liệu độc tế bào.

Pha loãng: Nếu cần, thuốc tiêm filgrastim có thể được pha loãng với glucose tiêm 5%. Filgrastim, sau khi đã pha loãng ở nồng độ 2 - 15 microgam/ml với glucose tiêm 5% (và có thêm 0,2% albumin người) hoặc ở nồng độ lớn hơn 15 microgam/ml trong glucose 5% phù hợp với dụng cụ bơm tiêm, hoặc bộ dây truyền làm bằng thủy tinh hoặc nhựa plastic thường dùng.

Liều lượng:

Với bệnh nhân hóa trị liệu úc ché tủy xương: Liều khuyên dùng là 5 microgam/kg/ngày, tiêm dưới da 1 lần mỗi ngày; hoặc truyền tĩnh mạch chậm (15 - 30 phút) hoặc truyền liên tục dưới da hay truyền tĩnh mạch. Không được dùng filgrastim 24 giờ trước dùng hóa trị liệu cho đến 24 giờ sau khi dùng hóa trị liệu vì các tế bào tủy xương đang phân chia cực kỳ nhạy cảm với tác dụng độc tế bào của các thuốc hóa trị liệu chống ung thư.

Với bệnh nhân ung thư được ghép tủy: Liều khuyên dùng là 10 microgam/kg/ngày truyền tĩnh mạch trong 4 hoặc 24 giờ hoặc truyền liên tục dưới da trong 24 giờ. Phải dùng thuốc ít nhất là 24 giờ sau khi dùng hóa trị hoặc sau khi truyền tủy. Trong thời gian phục hồi bạch cầu trung tính cần theo dõi số lượng bạch cầu và điều chỉnh liều theo bảng dưới đây.

Bảng 1: Điều chỉnh liều filgrastim trong thời kỳ phục hồi bạch cầu hạt trung tính

Số lượng bạch cầu hạt trung tính	Liều điều chỉnh
Trên 1 000/mm ³ trong 3 ngày liên tiếp	Giảm xuống còn 5 microgam/kg/ngày
Vẫn trên 1 000/mm ³ trong hơn 3 ngày liên tiếp	Ngừng dùng filgrastim
Nếu giảm tới < 1 000/mm ³	Dùng lại liều 5 microgam/kg/ngày

Thời gian dùng thuốc tối 2 tuần hoặc cho đến khi số lượng bạch cầu đạt 10 000/mm³.

Với bệnh nhân được ghép tủy: Tiêm dưới da filgrastim khoảng 10 ngày với liều 3, 5, hoặc 10 microgam/kg/ngày. Số lượng tế bào dòng bạch cầu hạt - đại thực bào (GM-CFU) trong máu đạt tối đa sau 5 ngày điều trị bằng filgrastim. Các tế bào CD34 phát triển mạnh trong khoảng từ ngày thứ 4 đến ngày thứ 6. VỚI LIỀU 10 microgam/kg/ngày, có thể thu thập được số lượng $93 \times 10^4/\text{kg}$ GM-CFU bằng cách tách chọn lọc bạch cầu từ máu (leukapheresis). Kinh nghiệm ghép tự thân tế bào tiền thân máu ngoại vi, cho thấy nhu cầu GM-CFU tối thiểu là $50 \times 10^4/\text{kg}$, nên việc tách chọn lọc bạch cầu từ máu, dùng liều filgrastim 10 microgam/kg/ngày là đủ để ghép đồng loại.

Để thu thập tế bào tiền thân trong máu ngoại vi và điều trị bệnh nhân ung thư: Liều khuyên dùng để huy động tế bào tiền thân trong máu ngoại vi là 10 microgam/kg/ngày tiêm dưới da 1 lần hoặc truyền liên tục dưới da. Phải tiêm ít nhất trong 5 ngày trước khi tách bạch cầu lần đầu và tiếp tục cho đến lần tách bạch cầu cuối cùng. VỚI BỆNH NHÂN BỊ GIẢM MẠN TÍNH NĂNG BẠCH CẦU TRUNG TÍNH: Liều khuyên dùng là 6 microgam/kg/ngày (chia làm 2 lần) tiêm dưới da nếu là do bẩm sinh; là 5 microgam/kg/ngày tiêm 1 lần dưới da nếu là bệnh không rõ nguyên nhân hoặc có chu kỳ.

VỚI NGƯỜI GIÁM BẠCH CẦU TRUNG TÍNH CÓ ĐỘT SỐT TRONG KHI DÙNG HÓA TRỊ LIỀU CHỐNG UNG THƯ CHO DÙNG FILGRASTIM VỚI LIỀU 12 microgam/kg/ngày, TRONG VÒNG 12 GIỜ SAU LIỆU PHÁP TOBRAMYCIN VÀ PIPERACILIN. VỚI LIỀU NÀY, FILGRASTIM LÀM GIẢM SỐ NGÀY BỊ GIÁM BẠCH CẦU TRUNG TÍNH VÀ RÚT NGẮN THỜI GIAN GIẢM BẠCH CẦU TRUNG TÍNH CÓ SỐT.

Filgrastim ích lợi lớn nhất đối với người bệnh có biểu hiện nhiễm khuẩn và người bệnh có số lượng bạch cầu trung tính dưới $0,1 \times 10^9/\text{lít}$.

Filgrastim với liều 12 microgam/kg/ngày, trong 6 ngày tiêm truyền dưới da liên tục, làm tăng tế bào tiền thân lưu hành, huy động tế bào tiền thân máu ngoại vi và tiêu cầu. Số lượng tế bào tiền thân bạch cầu hạt - đại thực bào ở máu ngoại vi có thể tăng gấp 60 lần trước điều trị và số lượng tế bào tiền thân hồng cầu có thể tăng gấp 20 đến 25 lần.

Trong thời gian dùng thuốc phải theo dõi thân nhiệt, công thức bạch cầu, số lượng tiểu cầu, hematocrit, acid uric máu, phân tích nước tiểu và chức năng gan.

Để theo dõi tác dụng lên huyết học của thuốc phải lấy mẫu máu để xét nghiệm ngay trước mỗi đợt dùng và ít nhất là 2 lần mỗi tuần.

Tương tác thuốc

Chưa có đánh giá đầy đủ tương tác giữa filgrastim với các thuốc khác. Phải thận trọng khi dùng cùng với các thuốc có thể gây tăng

giải phóng bạch cầu trung tính như lithi.

Filgrastim có thể làm tăng nồng độ và hiệu lực của topotecan.

Độ ổn định và bảo quản

Filgrastim tiêm phải bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ 2 - 8 °C; không được làm đông lạnh. Nhà sản xuất thông báo bất cứ lô thuốc nào để ở nhiệt độ phòng quá 24 giờ phải loại bỏ. Tránh ánh nắng trực tiếp nhưng không cần phải bảo vệ chống ánh sáng bình thường trong phòng.

Không pha dung dịch filgrastim với dung dịch natri clorid vì sẽ gây kết tủa. Có thể pha loãng với dung dịch glucose 5% nhưng vì thủy tinh và chất dẻo hấp thụ filgrastim, không nên pha dung dịch có nồng độ < 2 microgam/ml. Cũng vậy, để tránh hấp phụ, các dung dịch dưới 15 microgam/ml nên thêm albumin đến nồng độ cuối cùng là 2 mg/ml.

Tương kỵ

Filgrastim tiêm không được pha với dung dịch muối, vì có thể gây tủa.

Quá liều và xử trí

Hậu quả của quá liều filgrastim chưa được xác định. Ngừng filgrastim, bạch cầu trung tính lưu hành thường giảm 50% trong vòng 1 - 2 ngày và sẽ trở lại mức bình thường trước khi điều trị trong vòng 1 - 7 ngày.

Thông tin và quy chế

Filgrastrim 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

Blautrim; Ficocyte; Grafeel; Gran; Jencyte; Kalcogen; Leucostim; Leukokine; Neupogen; Neutrofil 30; Neutromax.

FLAVOXAT HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Flavoxate hydrochloride.

Mã ATC: G04BD02.

Loại thuốc: Thuốc chống co thắt đường tiết niệu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 100 mg; 200 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Flavoxat hydroclorid là một dẫn chất của flavon có tác dụng trực tiếp chống co thắt cơ trơn (giống như papaverin), chủ yếu trên cơ trơn đường tiết niệu và làm tăng dung tích bàng quang ở bệnh nhân có biểu hiện co cứng bàng quang. Thuốc cũng có tác dụng chống co thắt cơ trơn ruột non, túi mật, tử cung và túi tinh. Thuốc gây giãn trực tiếp cơ trơn thông qua sự ức chế phosphodiesterase. Flavoxat hydroclorid đặc biệt có hiệu quả trong điều trị sự co cứng cơ bàng quang, có thể là do thuốc có tác dụng đối với cơ mu bàng quang, nhờ đó làm tăng khả năng tiết niệu. Thời gian bắt đầu có tác dụng: 55 - 60 phút. Thuốc cũng có tác dụng kháng histamin, gây tê và giảm đau yếu. Với liều cao, có tác dụng kháng cholinergic yếu.

Thuốc không có tác dụng làm giãn đồng tử và chống tiết nước bọt.

Dược động học

Flavoxat được hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa và được chuyển hóa nhanh chóng thành acid methyl flavon carboxylic có hoạt tính. Khoảng 50 - 60% của liều dùng được thải trừ qua nước tiểu trong vòng 24 giờ dưới dạng acid methyl flavon carboxylic. Chưa biết thuốc có thể loại bỏ bằng thải phân hay không.

Chỉ định

Flavoxat hydrochlorid là thuốc giãn cơ trơn được dùng để làm giảm nhẹ triệu chứng đau, đi tiểu luôn và đái dầm kết hợp với các rối loạn viêm đường tiết niệu. Thuốc này cũng được dùng để làm giảm nhẹ các co thắt bàng quang - niệu đạo do sử dụng dụng cụ hoặc phẫu thuật.

Flavoxat hydrochlorid được dùng để làm giảm nhẹ triệu chứng nhưng không điều trị khỏi hẳn tiêu tiện khó, tiêu tiện đêm, đau trên khớp mu và đái dầm ở người có bệnh viêm bàng quang, viêm niệu đạo, viêm niệu đạo - bàng quang, viêm niệu đạo - tam giác bàng quang và viêm tuyến tiền liệt.

Chống chỉ định

Quá mẫn với flavoxat; tắc môn vị hoặc tá tràng; chảy máu đường tiêu hoá; tắc ruột; mắt giãn (cơ trơn không giãn được), bệnh tắc đường niệu dưới.

Thận trọng

Flavoxat hydrochlorid có thể gây cảm giác buồn ngủ, chóng mặt và các rối loạn về mắt, nên phải sử dụng thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc.

Dùng thận trọng ở người bệnh nghi ngờ là có tăng nhãn áp, bệnh mạch vành, suy tim sung huyết, nhịp tim nhanh. Thận trọng trong khi tập thể dục, thời tiết nóng có thể bị sốc nhiệt. Nếu tình trạng khó miệng trên 2 tuần, phải hỏi ý kiến bác sĩ.

Phải thận trọng khi dùng cho người cao tuổi vì thuốc có hoạt tính kháng cholinergic (gây lú lẫn, táo bón, nhìn mờ, nhịp tim nhanh). Sự an toàn và hiệu quả của flavoxat hydrochlorid không được xác định ở trẻ em dưới 12 tuổi nên không dùng cho trẻ em ở nhóm tuổi này.

Thời kỳ mang thai

Không có nghiên cứu đầy đủ và có kiểm chứng tốt trên phụ nữ mang thai. Tránh dùng flavoxat hydrochlorid cho phụ nữ trong thời kỳ mang thai trừ khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Phải sử dụng thận trọng flavoxat hydrochlorid cho phụ nữ đang cho con bú vì không biết flavoxat hydrochlorid có bài tiết vào sữa người hay không và nhiều thuốc được bài tiết trong sữa người.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

TKTW: Cảm thấy buồn ngủ

Tiêu hoá: Khó miếng và họng

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

TKTW: Khó tập trung, chóng mặt, nhức đầu, sốt cao, mệt mỏi, tình trạng kích động.

Tim mạch: Nhịp tim nhanh, đánh trống ngực.

Tiêu hoá: Táo bón, buồn nôn, nôn, đau dạ dày.

Sinh dục - tiết niệu: Khó tiêu tiện.

Mắt: Rối loạn điều tiết mắt, nhìn mờ, giãn đồng tử (tăng nhạy cảm của mắt với ánh sáng).

Khác: Tăng ra mồ hôi.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

TKTW: Lú lẫn (đặc biệt ở người cao tuổi).

Da: Phản ứng quá mẫn (mày đay, ban).

Mắt: Tăng nhãn áp.

Huyết học: Giảm bạch cầu (viêm họng và sốt), tăng bạch cầu ura eosin.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi thấy tác dụng mạnh đối với TKTW và hệ tim mạch, cần ngừng dùng thuốc ngay, xử trí kịp thời để duy trì các chức năng sống.

Liều lượng và cách dùng

Flavoxat hydrochlorid được dùng uống với nước, tuy vậy nếu có kích ứng dạ dày, uống thuốc cùng với thức ăn hoặc sữa. Nếu có nhiễm khuẩn đường tiết niệu, hãy áp dụng liệu pháp kháng khuẩn thích hợp.

Liều flavoxat hydrochlorid dùng cho trẻ em trên 12 tuổi và người lớn là mỗi lần uống 100 - 200 mg, ngày 3 - 4 lần. Giảm liều khi các triệu chứng được cải thiện.

Tương tác thuốc

Tăng tác dụng/độc tính: Flavoxat hydrochlorid có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của các thuốc kháng cholinergic, các cannabinoid và kali clorid. Nồng độ/tác dụng của flavoxat hydrochlorid có thể tăng lên do pramlintid.

Giảm tác dụng: Flavoxat hydrochlorid có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của các thuốc ức chế acetylcholinesterase (ở TKTW), secretin. Nồng độ/tác dụng của flavoxat hydrochlorid có thể bị giảm do các thuốc ức chế acetylcholinesterase (ở TKTW).

Ethanol: Tránh dùng đồng thời ethanol vì có thể làm tăng sự ức chế hệ TKTW.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén bảo quản trong lọ kín, ở 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Gây tác dụng kháng cholinergic với các dấu hiệu sau: Cử động vụng về hoặc lảo đảo, chóng mặt nặng; cảm thấy rất buồn ngủ, sốt; đỏ bừng hoặc đỏ mặt; ảo giác; hơi thở ngắn hoặc rối loạn hô hấp; sự kích thích khác thường; tình trạng kích động, bồn chồn hoặc dễ bị kích thích.

Xử trí: Làm giảm hấp thu: Gây nôn hoặc rửa dạ dày với dung dịch acid tanic 4% hoặc dùng than hoạt. Điều trị đặc hiệu: Dùng liều nhỏ barbiturat tác dụng ngắn (100 mg thiopental natri) hoặc benzodiazepin, hoặc thụt (bơm) vào trực tràng 100 - 200 ml dung dịch cloral hydrat 2%, để kiềm chế sự kích thích. Nếu cần thiết thì thực hiện hô hấp nhân tạo với oxy khi có sự ức chế hô hấp. Điều trị hỗ trợ: Khi biết rõ hoặc nghi ngờ là người bệnh có ý dùng thuốc quá liều thì phải chuyển người bệnh đến hội chẩn về bệnh lý tâm thần.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Genurin; Yspuripax.

FLECAINID

Tên chung quốc tế: Flecainide.

Mã ATC: C01BC04.

Loại thuốc: Thuốc chống loạn nhịp. Nhóm Ic.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 50 mg, 100 mg, 150 mg (dạng flecainid acetat).

Óng tiêm 150 mg/15 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Flecainid thuộc nhóm thuốc chống loạn nhịp ổn định màng (nhóm I); thuốc có tác dụng điện sinh lý đặc trưng chống loạn nhịp nhóm 1C. Tác dụng chủ yếu của flecainid là ức chế dòng Na^+ nhanh trong pha 0 của điện thế hoạt động. Flecainid kéo dài khoảng AH, HV, PR, và QRS, và kéo dài thời kỳ tro hưu hiệu trong cơ thắt. Tác dụng điện sinh lý làm kéo dài khoảng QTc, chủ yếu do

kéo dài QRS. Flecainid kéo dài thời gian dẫn truyền và giai đoạn trơ hưu hiệu trong những đường dẫn phụ ở người bệnh có nhịp tim nhanh trên thất, liên kết với hội chứng Wolff-Parkinson-White. Làm giảm tốc độ tối đa của điện thế hoạt động màng cơ tim mà không ảnh hưởng đến thời gian hoạt động điện thế màng, làm tăng ngưỡng điện thế kích thích của tâm thất. Giống như tất cả những thuốc chống loạn nhịp nhóm I khác, flecainid có tác dụng giảm sức co cơ tim, thuốc còn có tác dụng gây tê.

Dược động học

Flecainid acetat được hấp thu nhanh và nhiều qua đường tiêu hóa, sinh khả dụng khoảng 85 - 90%. Tốc độ hấp thu hơi giảm khi có thức ăn nhưng mức độ hấp thu không bị ảnh hưởng. Mặc dù thức ăn và chất kháng acid không ảnh hưởng đến hấp thu nhưng sữa có ảnh hưởng đến hấp thu ở trẻ em. Đạt nồng độ đỉnh huyết tương trong vòng 2 - 3 giờ. Nồng độ điều trị huyết tương thường dao động trong khoảng 0,2 đến 1,0 microgam/ml. Nồng độ đáy huyết tương trên 0,7 - 1,0 microgam/ml tăng hiệu quả tối thiểu nhưng tỷ lệ tác dụng không mong muốn cao về tim như rối loạn về dẫn truyền hoặc nhịp tim chậm.

Flecainid được phân bố nhanh và rộng; thể tích phân bố là 5 - 13,4 lít/kg sau liều tiêm tĩnh mạch duy nhất và khoảng 10 lít/kg sau liều uống duy nhất. *In vitro* flecainid gắn với protein khoảng 40 - 50%, chủ yếu là với α_1 -acid glycoprotein. Nửa đời thải trừ là 11,5 - 16 giờ, có xu hướng tăng theo tuổi ở bệnh nhân. Với bệnh nhân uống liên tiếp flecainid, nửa đời thải trừ khoảng 19 - 22 giờ. Flecainid chuyển hóa nhiều ở gan. Thải trừ qua nước tiểu: 80 - 90%. Độ thanh thải: 10 ml/phút/kg. Thải trừ qua phân: 5%. Tốc độ thải trừ chậm ở người suy thận, suy tim, hoặc nước tiểu kiềm. Thuốc uống bị loại khoảng 1% khi thẩm phân máu.

Flecainid qua được hàng rào nhau thai. Một số kết quả nghiên cứu ở người cho thấy flecainid được bài tiết ra sữa.

Chỉ định

Dự phòng và điều trị các loạn nhịp thất nhanh để dọa đòn sóng (như nhịp nhanh thất kéo dài). Dự phòng và điều trị cơn nhanh kịch phát trên thất khó kiểm soát, rung nhĩ hoặc cuồng động nhĩ kích phát ở người không có bệnh tim thực thể.

Chống chỉ định

Bệnh nhân có блок nhĩ thất độ II và III, блок nhánh phải bô His kết hợp với блок một phần nhánh trái bô His (блок hai nhánh), trừ khi bệnh nhân đã được cấy máy tạo nhịp tim vĩnh viễn.

Tình trạng sốc tim.

Mẫn cảm với thuốc.

Thận trọng

Do thuốc tác động vào quá trình hoạt động điện thế màng nên có thể gây ra loạn nhịp mới trên thất hoặc thất. Vì vậy, bệnh nhân dùng thuốc này phải được theo dõi trong bệnh viện, nếu có thể được thì định lượng nồng độ thuốc trong huyết tương. Hết sức cần nhắc khi dùng một thuốc chống loạn nhịp khác với flecainid.

Có thể gây ra hoặc làm nặng thêm suy tim mạn tính. Tác dụng này có thể xuất hiện và có thể kéo dài vài tháng sau khi dùng thuốc. Vì vậy bệnh nhân cần được điều trị suy tim cơ bản trước khi muốn sử dụng flecainid.

Thận trọng khi dùng thuốc ở bệnh nhân có hội chứng nhịp tim chậm (блок nhĩ thất độ 3, hội chứng suy yếu nút xoang).

Do thuốc gây tăng ngưỡng kích thích nội mạc tim nên các bệnh nhân đặt máy tạo nhịp tim tạm thời hoặc vĩnh viễn phải được điều chỉnh lại ngưỡng kích thích tạo nhịp trước và trong khi sử dụng flecainid.

Cần điều chỉnh rối loạn kali huyết trước khi dùng flecainid.

Bệnh nhân suy gan, suy thận nặng.

Thời kỳ mang thai

Cho tới nay chưa có công trình nghiên cứu đầy đủ và có kiểm chứng về việc dùng flecainid cho người mang thai, vì vậy theo nguyên tắc chung, không dùng flecainid trong thời kỳ mang thai. Được sử dụng trong thai kỳ để điều trị loạn nhịp cho mẹ và cho thai nhi ở các cơ sở y tế chuyên khoa.

Thời kỳ cho con bú

Flecainid có phân bố trong sữa người với lượng nhỏ không gây hại. Vì có thể có những tác dụng không mong muốn nghiêm trọng do flecainid gây ra ở trẻ nhỏ bú sữa mẹ, nên phải cân nhắc xem ngừng cho bú hoặc ngừng thuốc, có chú ý đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Gây loạn nhịp hoặc làm nặng thêm các loạn nhịp trên thất và thất. Gây suy tim mới hoặc làm nặng thêm suy tim mạn tính.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Đau ngực, mệt mỏi, phù, chóng mặt, nhức đầu.

Tim mạch: Loạn nhịp thất, блок nhĩ - thất độ 1, đánh trống ngực, phù.

TKTW: Run, rối loạn thị giác, điêu tiết khó khăn.

Tiêu hóa: Táo bón dai dẳng, đau bụng, buồn nôn.

Hô hấp: Khó thở.

Thần kinh: Viêm đa dây thần kinh.

Da liễu: Mẩn ngứa.

Cơ xương: Rung cơ, nhược cơ.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Nhịp tim chậm, P - R, QRS kéo dài, gây hoặc làm nặng thêm suy tim sung huyết, блок nhĩ - thất độ 2 và độ 3, đau thắt ngực, tăng huyết áp, hạ huyết áp.

Da: Mày đay, ngứa, rụng tóc

Tiêu hóa: Đầy hơi, khô miệng, sung mô, lưỡi miệng.

Mắt: Đau mắt, sợ ánh sáng.

Máu: Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu

Tiết niệu: Bí đái

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu nghi ngờ hoặc xác định là flecainid gây tăng tần số ngoại tâm thu thất tuy dùng liều thích hợp, phải dùng thuốc khác thay thế. Nếu xảy ra suy tim sung huyết tiến triển tuy đã giảm liều flecainid, phải ngừng thuốc ngay. Nếu các khoảng PR, QRS và QT kéo dài nhiều, và/hoặc блок nhánh mới phát triển trong khi điều trị bằng flecainid, cần xem xét giảm liều. Nếu xảy ra блок nhĩ - thất độ 2 hoặc 3 hoặc блок hai bô, phải ngừng thuốc trừ khi đặt tạm thời hoặc cấy một máy tạo nhịp để đảm bảo tần số thất thích hợp.

Phải ngừng điều trị bằng flecainid ở người phát triển vàng da, có dấu hiệu loạn chức năng gan, hoặc loạn tạo máu để loại trừ khả năng thuốc là nguyên nhân gây nên. Có thể điều trị suy tim sung huyết do flecainid gây nên hoặc làm cho nặng thêm bằng thuốc digitalis hoặc thuốc lợi tiểu.

Trường hợp dùng quá liều đường uống, xử lý bằng than hoạt trong vòng 1 giờ kể từ khi uống thuốc, sau đó điều trị triệu chứng, thẩm phân máu không làm tăng thải trừ thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Flecainid acetat được dùng uống.

Liều thường dùng cho người lớn:

Trường hợp nhịp nhanh trên thất kịch phát hoặc rung/cuồng động tâm nhĩ kịch phát:

Uống, 50 mg cứ 12 giờ một lần, tăng liều với lượng tăng thêm 50 mg, ngày 2 lần, cứ 4 ngày tăng một lần theo sự cần thiết và khả năng dung nạp và giảm liều một khi đạt được kết quả; uống tối đa 300 mg/ngày.

Trường hợp nhịp nhanh thất kéo dài:

Bắt đầu: Uống 100 mg, cứ 12 giờ một lần, tăng liều với lượng tăng thêm 50 mg, ngày 2 lần, cứ 4 ngày tăng một lần theo sự cần thiết và khả năng dung nạp; uống tối đa 400 mg/ngày.

Liều duy trì: Liều tối đa 150 mg, cách 12 giờ một lần.

Truyền tĩnh mạch flecainid acetat với liều 2 mg/kg trong 10 đến 30 phút, tổng liều không quá 150 mg, phải theo dõi điện tâm đồ. Nếu cần dùng đường tĩnh mạch lâu hơn, dùng 2 mg/kg trong 30 phút sau đó giảm xuống 1,5 mg/kg trong giờ đầu, tiếp theo 0,1 - 0,25 mg/kg/giờ, tổng liều 24 giờ không quá 600 mg. Ở người suy thận nặng ($\text{Cl}_{\text{cr}} < 35 \text{ ml/phút}/1,73 \text{ m}^2$) cần giảm nửa liều.

Ghi chú: Với người bệnh bị suy thận nặng ($\text{Cl}_{\text{cr}} < 35 \text{ ml/phút}/1,73 \text{ m}^2$), dùng liều bắt đầu 100 mg, ngày một lần, hoặc 50 mg, cứ 12 giờ một lần, và hiệu chỉnh liều trên cơ sở theo dõi xác định thường xuyên nồng độ thuốc trong huyết tương. Với người bệnh bị suy thận nhẹ hơn, dùng liều bắt đầu 100 mg cứ 12 giờ một lần; hiệu chỉnh liều trên cơ sở xác định nồng độ thuốc trong huyết tương.

Liều dùng cho trẻ em: Tránh dùng thuốc chung với sữa. Thuốc nước có tác dụng gây tê, phải cho trước hoặc sau khi ăn ít nhất 30 phút.

Đường uống

Trẻ sơ sinh: 2 mg/kg/lần, 2 - 3 lần/ngày, điều chỉnh liều theo đáp ứng và theo nồng độ thuốc trong huyết tương.

1 tháng - 12 tuổi: 2 mg/kg/lần, 2 - 3 lần/ngày, điều chỉnh liều theo đáp ứng và theo nồng độ thuốc trong huyết tương, tối đa 8 mg/kg/ngày hoặc 300 mg/ngày.

12 - 18 tuổi: Khởi đầu 50 - 100 mg hai lần một ngày, tối đa 300 mg/ngày.

Đường truyền tĩnh mạch

Trẻ sơ sinh: 1 - 2 mg/kg trong 10 - 30 phút nếu cần tiếp tục truyền 100 - 250 microgam/kg/giờ cho tới khi kiểm soát được loạn nhịp, chuyển sang uống như trên.

1 tháng - 12 tuổi: 2 mg/kg/trong 10 - 30 phút nếu cần tiếp tục truyền 100 - 250 microgam /kg/giờ cho tới khi kiểm soát được loạn nhịp, liều tối đa tích lũy 600 mg/24 giờ đầu. Chuyển sang uống như trên.

12 - 18 tuổi: 2 mg/kg/10 - 30 phút (không quá 150 mg) nếu cần tiếp tục truyền 1,5 mg/kg/giờ rồi hạ xuống 100 - 250 microgam/kg/giờ cho tới khi kiểm soát được loạn nhịp, tối đa không quá 600 mg/24 giờ đầu. Chuyển sang uống như trên.

Tương tác thuốc

Các chất tăng độ acid nước tiểu có thể làm tăng thải trừ, và các chất tăng độ kiềm nước tiểu có thể làm giảm thải trừ flecainid; có thể cần phải hiệu chỉnh liều flecainid.

Dùng đồng thời những thuốc chống loạn nhịp khác với flecainid có thể gây tác dụng hiệp đồng trên tim; nhịp nhanh thất/rung thất không hồi phục đã xảy ra ở người có nhịp nhanh thất có huyết áp thấp.

Dùng đồng thời amiodaron gây tăng nồng độ flecainid trong huyết tương; phải giảm 50% liều flecainid và theo dõi cẩn thận nồng độ flecainid trong huyết tương.

Quinin úc chế chuyển hóa của flecainid làm giảm thải trừ và kéo dài nửa đời thải trừ.

Dùng đồng thời các thuốc chẹn beta với flecainid có thể gây tác dụng hiệp đồng giảm sức co cơ; ngoài ra, dùng đồng thời propranolol làm tăng nồng độ cả hai thuốc trong huyết tương.

Dùng đồng thời digoxin với flecainid gây tăng nhất thời nồng độ digoxin trong huyết tương; không thấy có tác dụng không mong muốn.

Sữa làm giảm hấp thu flecainid.

Cimetidin làm tăng sinh khả dụng của flecainid.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén và thuốc tiêm flecainid được bảo quản trong lọ kín ở 15 - 30 °C và tránh ánh sáng. Không làm đông lạnh.

Quá liều và xử trí

Biểu hiện quá liều: Tăng các khoảng PR, QRS, và QT và biên độ sóng T; giảm tần số tim và sức co cơ tim; rối loạn dẫn truyền; hạ huyết áp; và chết do suy hô hấp hoặc suy tim.

Điều trị: Thường là điều trị triệu chứng và hồi sức. Làm sạch dạ dày ngay bằng cách gây nôn hoặc rửa dạ dày. Dùng than hoạt có thể có thêm tác dụng ngăn cản hấp thu flecainid. Điều trị hồi sức gồm tiêm tĩnh mạch thuốc tăng sức co cơ tim, hoặc kích thích tim (ví dụ, dopamin, dobutamin, isoproterenol), hỗ trợ tuần hoàn, hô hấp nhân tạo bằng máy, và đặt máy tạo nhịp tim qua tĩnh mạch. Vì flecainid có nửa đời thải trừ dài, cần điều trị quá liều trong thời gian dài.

Thảm tách máu không phải là cách hữu hiệu để loại flecainid ra khỏi cơ thể. Đào thải flecainid sẽ chậm hơn nếu nước tiểu rất kiềm (pH bằng hoặc trên 8), vì vậy về lý thuyết, acid hóa nước tiểu để thúc đẩy đào thải thuốc có thể có hiệu quả trong những trường hợp quá liều có nước tiểu rất kiềm. Không có bằng chứng là acid hóa nước tiểu có pH bình thường làm tăng đào thải thuốc.

FLUCLOXACILIN

Tên chung quốc tế: Flucloxacillin.

Mã ATC: J01CF05.

Loại thuốc: Kháng sinh bán tổng hợp isoxazolyl penicilin chống tụ cầu khuẩn.

Dạng thuốc và hàm lượng

Flucloxacillin dùng uống và tiêm, dưới dạng muối natri và magnesi, liều lượng được tính theo flucloxacillin base khan; 1 g flucloxacillin base khan tương ứng với 11,8 g flucloxacillin magnesi hoặc 1,09 g flucloxacillin natri.

Viên nang: 250 mg và 500 mg dưới dạng muối natri.

Hỗn dịch uống và sirô: 125 mg/5 ml (100 ml), 250 mg/5 ml (100 ml) (dưới dạng muối natri pha với nước).

Thuốc tiêm tĩnh mạch và tiêm bắp: 250 mg và 500 mg (dưới dạng muối natri).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Flucloxacillin là một isoxazolyl penicilin kháng penicilinase do tụ cầu khuẩn tiết ra. Thuốc bền với acid trong dạ dày, nên được dùng dưới dạng uống hoặc tiêm để điều trị các bệnh nhiễm tụ cầu khuẩn. Tuy nhiên, tụ cầu khuẩn kháng methicillin cũng kháng cả flucloxacillin.

Flucloxacillin diệt khuẩn theo cơ chế giống như benzylpenicilin, nhưng kháng với penicilinase của tụ khuẩn cầu. Vì vậy, thuốc có tác dụng với các chủng tụ cầu có hoặc không sinh ra penicilinase, ở nồng độ tối thiểu úc chế trong khoảng 0,25 đến 0,5 microgam/ml. Tác dụng của flucloxacillin đối với Streptococci như *Streptococcus pneumoniae* và *Str. pyogenes* kém hơn so với benzylpenicilin, nhưng cũng đủ để diệt những vi khuẩn này, khi chúng cùng có mặt với tụ cầu khuẩn kháng penicilin. Flucloxacillin hầu như không có tác dụng đối với *Enterococcus faecalis*.

Tụ cầu khuẩn kháng flucloxacillin và các penicilin kháng penicilinase khác tương tự như meticilin. Các tu cầu khuẩn kháng thuốc là do xuất hiện một protein gắn penicilin bị thay đổi và không phụ thuộc vào sản sinh ra penicilinase. Có sự kháng chéo giữa flucloxacillin với các penicilin khác, gồm các penicilin đã kháng penicilinase như cloxacillin, dicloxacillin, nafcillin, oxacillin và các

cephalosporin. Tụ cầu khuẩn đã kháng meticilin cũng kháng với một số kháng sinh khác gồm có aminoglycosid, cloramphenicol, ciprofloxacin, clindamycin, erythromycin và tetracycline. Hiện nay, *Staphylococcus aureus* kháng meticilin (MRSA) đã được ghi nhận và nhiễm khuẩn này đang là một vấn đề trong rất nhiều bệnh viện.

Được động học

Flucloxacilin được hấp thu qua đường tiêu hóa tốt hơn cloxacilin, nhưng thức ăn trong dạ dày làm giảm sự hấp thu của thuốc. Sau khi uống lúc đói một liều từ 250 mg đến 1 g, nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương sau 1 giờ đạt 5 - 15 microgam/ml. Sau khi tiêm bắp, nồng độ trong máu cũng đạt tương tự, nhưng nồng độ đỉnh sớm hơn, ở khoảng 30 phút. Tăng liều lên gấp đôi có thể làm tăng nồng độ thuốc trong huyết tương lên gấp đôi. Khoảng 95% flucloxacilin trong hệ thống tuần hoàn gắn với protein huyết tương. Flucloxacilin có nửa đời huyết tương khoảng 1 giờ. Đối với trẻ sơ sinh nửa đời của thuốc kéo dài hơn.

Flucloxacilin phân bố trong các mô và dịch cơ thể tương tự như cloxacilin. Thuốc được phân bố rộng khắp các mô, qua nhau thai, bài tiết vào sữa mẹ, nhưng ít khuếch tán vào dịch não tủy, trừ khi màng não bị viêm. Có thể đạt được nồng độ điều trị trong dịch màng phổi, hoạt dịch và xương. Flucloxacilin chuyên hóa ở mức độ hạn chế, thuốc ở dạng không biến đổi và các sản phẩm chuyển hóa được thải chủ yếu qua nước tiểu. Khoảng 66% liều uống và 76% liều tiêm bắp được thải ra nước tiểu trong vòng 8 giờ; chỉ một lượng nhỏ đào thải qua mật. Nồng độ flucloxacilin trong huyết tương sẽ tăng nếu dùng cùng với probenecid.

Flucloxacilin không được đào thải bởi thẩm phân máu và thẩm phân màng bụng.

Chỉ định

Flucloxacilin được dùng chủ yếu để điều trị nhiễm khuẩn do tụ cầu khuẩn kháng benzylpenicillin, bao gồm nhiễm khuẩn xương khớp, viêm màng trong tim, viêm phổi, viêm tai ngoài ở trẻ em, viêm lò chọc ở trẻ, viêm mô tế bào, viêm xương tủy, viêm màng não do tụ cầu, viêm nội tâm mạc do tụ cầu, nhiễm khuẩn da (kể cả nhiễm khuẩn mô mềm), hội chứng sốc nhiễm độc và dự phòng nhiễm khuẩn ngoại khoa.

Chống chỉ định

Đi ứng với các penicilin hay bất cứ thành phần nào của thuốc.

Viem gan và vàng da úm mật.

Không an toàn với người có rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp.

Thận trọng

Rất thận trọng và theo dõi đặc biệt khi dùng cho người đã có tiền sử dị ứng và quá mẫn cảm với penicilin và các kháng sinh nhóm beta-lactam.

Việc điều trị bằng kháng sinh có thể làm biến đổi hệ vi khuẩn thông thường, và có thể dẫn đến bội nhiễm các vi khuẩn kháng penicilin, đặc biệt khi dùng kéo dài.

Có thể dùng các test quá mẫn để xác định người dễ có những phản ứng dị ứng nặng với penicilin. Các test da được dùng để ước lượng những nguy cơ phổi biến. Tuy nhiên, kết quả test da không thật tin cậy.

Việc dùng flucloxacilin cho người bệnh mắc chứng rối loạn porphyrin cấp được coi là không an toàn, mặc dù mâu thuẫn với bằng chứng thực nghiệm về sự tạo porphyrin.

Giảm liều với người bệnh suy thận.

Đặc biệt theo dõi khi dùng liều cao, nhất là với người suy thận, vì dễ có khả năng nhiễm độc thần kinh.

Không nên tiếp xúc nhiều lần và trực tiếp với flucloxacilin, vì có thể gây mẩn cảm da.

Có nguy cơ bị bệnh vàng da nhân não trong trẻ sơ sinh bị vàng da

khi dùng thuốc đường tiêm liều cao.

Vàng da úm mật và viêm gan có thể gặp khi điều trị với flucloxacilin và có thể xảy ra sau 2 tháng dừng thuốc. Người cao tuổi và dùng thuốc trên 2 tuần có nhiều nguy cơ. Do vậy, flucloxacilin không nên cho dùng ở người bệnh có tiền sử rối loạn chức năng gan liên quan đến flucloxacilin. Thuốc cần sử dụng thận trọng ở người bệnh bị suy gan.

Thời kỳ mang thai

Chưa có tài liệu nói đến tác dụng tới thai nhi của flucloxacilin. Cần sử dụng thận trọng với người bệnh mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Một lượng rất nhỏ thuốc vào trong sữa. Chưa biết về tác dụng độc của thuốc này đối với trẻ em trong thời kỳ bú mẹ, nhưng chú ý sự quá mẫn đối với trẻ nhỏ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp nhất là tác dụng trên đường tiêu hóa, phản ứng dạ dày - ruột xảy ra ở khoảng 5% người bệnh sử dụng flucloxacilin. Các tác dụng mẫn cảm bao gồm: Mày đay, sốt, đau khớp, ngứa, sốc mẫn cảm, viêm thận kẽ, thiếu máu tan huyết, chứng giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu bất thường, ỉa chảy, viêm đại tràng màng giáp. Nhiễm độc thần kinh (hiếm gặp) như co giật (đặc biệt khi dùng liều cao hoặc suy thận nặng).

Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu bị phản ứng phản vệ, cần điều trị bằng adrenalin. Phải theo dõi người bệnh liên tục và phải sẵn sàng có adrenalin, corticosteroid, oxy và các trang bị hồi sức.

Phải theo dõi số lượng bạch cầu, làm test theo dõi chức năng gan trong thời gian điều trị lâu dài với liều cao flucloxacilin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Flucloxacilin có thể uống, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch chậm hoặc tiêm truyền tĩnh mạch không liên tục.

Uống: Uống trước bữa ăn ít nhất 30 phút do thức ăn trong dạ dày làm giảm hấp thu thuốc.

Hỗn dịch thuốc phải lắc kỹ trước khi dùng.

Thuốc tiêm tĩnh mạch: Tiêm chậm trong 3 - 4 phút hoặc tiêm truyền tĩnh mạch không liên tục trong 30 - 60 phút. Với tiêm truyền không liên tục: Pha loãng dung dịch hoàn nguyên trong dung dịch tiêm glucose 5% hoặc dung dịch tiêm natri clorid 0,9%.

Liều dùng:

Người lớn:

Dạng uống: Liều thường dùng: Mỗi lần 250 mg, 4 lần/ngày.

Tiêm bắp: 250 - 500 mg, 4 lần/ngày.

Tiêm tĩnh mạch: 250 mg - 1 g, 4 lần/ngày, tiêm chậm trong vòng 3 - 4 phút hoặc tiêm truyền.

Nếu nhiễm khuẩn nặng, có thể tăng gấp đôi các liều thường dùng.

Một số bệnh cụ thể khuyến cáo như sau:

Bệnh viêm tủy xương: Có thể cho dùng tối 8 g/ngày, chia làm 3 - 4 lần.

Bệnh viêm màng trong tim: Có thể cho dùng tối 8 g/ngày, chia làm 4 lần, cho người bệnh có cân nặng tối 85 kg và 12 g/ngày, chia làm 6 lần cho người bệnh có trên 85 kg.

Dự phòng phẫu thuật: Tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch 1 - 2 g cho tối 30 phút trước khi làm thủ thuật; có thể cho thêm 4 liều, mỗi liều 500 mg cách nhau 6 giờ, uống hoặc tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch, đối với các thủ thuật có nguy cơ cao.

Giảm liều đối với người bệnh suy thận nặng.

Flucloxacilin có thể cho dùng theo đường khác kết hợp với điều trị toàn thân:

Tiêm trong khớp: 250 - 500 mg/ngày. Hòa tan flucloxacilin (nếu cần) trong dung dịch tiêm lidocain hydroclorid 0,5%.

Tiêm trong màng phổi: 250 mg/ngày.

Hít qua phun sương: 125 - 250 mg flucloxacilin bột, hòa tan trong 3 ml nước vô khuẩn, hít qua miệng, 4 lần mỗi ngày.

Trẻ em:

Flucloxacilin được dùng cho trẻ sơ sinh và trẻ em để điều trị các nhiễm khuẩn gây bởi các vi khuẩn nhạy cảm. Liều khuyến cáo điều trị một số bệnh cụ thể như sau:

Viêm tai ngoài, viêm phổi, chốc lở, viêm mô tế bào do tụ cầu sản sinh ra beta-lactamase:

Uống:

Trẻ sơ sinh dưới 7 ngày tuổi: 25 mg/kg, 2 lần/ngày.

Trẻ sơ sinh 7 - 21 ngày tuổi: 25 mg/kg, 3 lần/ngày.

Trẻ sơ sinh 21 - 28 ngày tuổi: 25 mg/kg, 4 lần/ngày.

Trẻ 1 tháng tuổi - 2 tuổi: 62,5 - 125 mg, 4 lần/ngày.

Trẻ 2 - 10 tuổi: 125 - 250 mg, 4 lần/ngày.

Trẻ em 10 - 18 tuổi: 250 - 500 mg, 4 lần/ngày.

Tiêm bắp:

Trẻ từ 1 tháng - 18 tuổi: 12,5 - 25 mg/kg, cách 6 giờ/lần (tối đa 500 mg, cách 6 giờ/lần).

Tiêm tĩnh mạch chậm hoặc tiêm truyền:

Trẻ sơ sinh < 7 ngày tuổi: 25 mg/kg, 2 lần/ngày, có thể tăng liều gấp đôi nếu nhiễm khuẩn nặng.

Trẻ sơ sinh 7 - 21 ngày tuổi: 25 mg/kg, 3 lần/ngày, có thể tăng liều gấp đôi nếu nhiễm khuẩn nặng.

Trẻ sơ sinh 21 - 28 ngày tuổi: 25 mg/kg, 4 lần/ngày.

Trẻ từ 1 tháng - 18 tuổi: 12,5 - 25 mg/kg, cách 6 giờ/lần (tối đa 1 g, cách 6 giờ/lần), có thể tăng liều gấp đôi nếu nhiễm khuẩn nặng.

Viêm xương tủy, áp xe não, viêm màng não do tụ cầu khuẩn:

Tiêm tĩnh mạch chậm hoặc tiêm truyền:

Trẻ sơ sinh dưới 7 ngày tuổi: 50 - 100 mg/kg, 2 lần/ngày, cách nhau 12 giờ/lần.

Trẻ sơ sinh 7 - 21 ngày tuổi: 50 - 100 mg/kg, 3 lần/ngày, cách nhau 8 giờ/lần.

Trẻ sơ sinh 21 - 28 ngày tuổi: 50 - 100 mg/kg, 4 lần/ngày, cách nhau 6 giờ/lần.

Trẻ từ 1 tháng - 18 tuổi: 50 mg/kg (tối đa 2 g), cách 6 giờ/lần.

Viêm màng trong tim: Tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch, trẻ em từ 1 tháng - 18 tuổi: 50 mg/kg (tối đa 2 g), cách 6 giờ/lần.

Phòng nhiễm tụ cầu khuẩn phổi trong bệnh nhày nhót: Phòng tiên phát, trẻ sơ sinh: Uống 125 mg, cách 12 giờ/lần; trẻ 1 tháng - 3 tuổi: Uống 125 mg, cách 12 giờ/lần. Dự phòng thứ phát: Trẻ từ 1 tháng tuổi - 18 tuổi: 50 mg/kg (tối đa 1 g), cách 12 giờ/lần.

Nhiễm tụ cầu phổi trong bệnh nhày nhót (xơ nang tuyển tuy):

Uống: 1 tháng tuổi - 18 tuổi: 25 mg/kg (tối đa 1 g), 4 lần/ngày; tổng liều hàng ngày có thể chia uống làm 3 lần (8 giờ/lần).

Tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch: 1 tháng tuổi - 18 tháng tuổi: 50 mg/kg (tối đa 2 g), cách 6 giờ/lần.

Trẻ em suy thận nặng ($\text{Cl}_{\text{cr}} < 10 \text{ ml/phút}$): Dùng liều bình thường không quá 3 lần/ngày.

Nếu nhiễm khuẩn nặng, liều dùng có thể tăng gấp đôi.

Chú ý: Flucloxacilin thường dùng phối hợp với các kháng sinh khác, bao gồm ampicilin để có một phô tác dụng rộng hơn.

Nếu dùng phối hợp với một aminoglycosid, thì không được trộn lẫn với nhau.

Tương tác thuốc

Tương tác với các thuốc xảy ra đối với flucloxacilin giống như benzylpenicilin.

Giống như ampicilin, flucloxacilin làm giảm hiệu lực của oestrogen trong thuốc tránh thai.

Nếu dùng chung flucloxacilin với dẫn chất coumarin chống đông máu như warfarin, sẽ làm giảm tính chất chống đông, do vậy phải tăng liều của thuốc chống đông warfarin.

Độ ổn định và bảo quản

Flucloxacilin natri được bảo quản bao bì kín, ở nhiệt độ không quá 25 °C.

Flucloxacilin magnesi phải được bảo quản trong đồ đựng kín, tránh ám và không quá 25 °C.

Tương kỵ

Tương tự như các penicilin khác, flucloxacilin tương kỵ với các aminoglycosid. Tương kỵ cũng đã được báo cáo với nhiều thuốc kháng khuẩn khác như ciprofloxacin, erythromycin lactobionate và ofloxacin; các thuốc điều trị tim mạch như amiodaron, atropin sulfat, dobutamin hydrochlorid và verapamil hydrochlorid; các thuốc khác bao gồm: Buprenorphin, calci gluconat, clopromazin hydrochlorid, diazepam, metoclopramide hydrochlorid, morphin sulfat, papaverin, pethidine hydrochlorid, prochlorperazine edisilate, promethazine hydrochlorid.

Flucloxacilin không nên trộn lẫn với chế phẩm máu hoặc các chất lỏng có protein hoặc với nhũ tương lipid tiêm truyền khác.

Quá liều và xử trí

Xem mục hướng dẫn cách xử trí ADR.

Tên thương mại

Genaflax.

FLUCONAZOL

Tên chung quốc tế: Fluconazole.

Mã ATC: D01AC15; J02AC01.

Loại thuốc: Chống nấm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng uống: Viên nén, viên nang 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg; lọ 350 mg, 1 400 mg bột tinh thể để pha 35 ml hỗn dịch; hỗn dịch uống: 50 mg/5 ml, 200 mg/5 ml.

Dạng tiêm (chỉ dùng để truyền tĩnh mạch): Lọ 200 mg/100 ml, 400 mg/200 ml trong dung dịch dextrose 5%, lọ 50 mg/25 ml, 200 mg/100 ml, 400 mg/200 ml trong dung dịch natri clorid 0,9%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Fluconazol là thuốc đầu tiên của nhóm thuốc tổng hợp triazol chống nấm mới.

Fluconazol có tác dụng chống nấm do làm biến đổi màng tế bào, làm tăng tính thấm màng tế bào, làm thoát các yếu tố thiết yếu (ví dụ amino acid, kali) và làm giảm nhập các phân tử tiền chất (ví dụ purin và pyrimidin tiền chất của DNA). Fluconazol tác động bằng cách ức chế cytochrome P₄₅₀ 14-alpha-demethylase, ngăn chặn tổng hợp ergosterol là sterol chủ yếu ở màng tế bào nấm.

Fluconazol và các triazol chống nấm khác (như itraconazol) có ái lực mạnh với enzym P₄₅₀ của nấm và chỉ có ái lực yếu với enzym P₄₅₀ của động vật có vú (tuy nhiên cũng đủ để gây ra nhiều tương tác thuốc) và cũng là những thuốc ức chế đặc hiệu các hệ thống cytochrome P₄₅₀ của nấm hơn nhiều dẫn chất imidazol khác (như ketoconazol). Thuốc cũng không có tác dụng trên sự tổng hợp cholesterol trong dịch dòng thể mô gan của động vật có vú.

Phổ kháng nấm:

Fluconazol có tác dụng trên *Blastomyces dermatitidis*, *Candida* spp., *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Epider-*

mophyton spp., *Histoplasma capsulatum*, *Microsporum* spp. và *Trichophyton* spp..

In vitro, fluconazol không có tác dụng trên *Malassezia pachydermatis* và nói chung không có tác dụng trên *Aspergillus; Scopulariopsis* (bao gồm *S. acremonium* và *S. brevicaulis*) thường kháng fluconazol.

Fluconazol không có tác dụng kháng khuẩn.

Kháng thuốc đã phát triển trong một vài chủng *Candida*. Các chủng *Candida albicans* kháng ketoconazol cũng kháng chéo với fluconazol.

Dược động học

Fluconazol được hấp thu tốt qua đường uống và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Khả dụng sinh học theo đường uống bằng hoặc hơn 90% so với đường tiêm tĩnh mạch. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được trong vòng 1 - 2 giờ, nồng độ ổn định đạt được trong vòng 5 - 10 ngày. Không giống như một vài thuốc chống nấm imidazol khác (ví dụ như ketoconazol), hấp thu fluconazol không chịu ảnh hưởng của pH dịch vị.

Thuốc phân bố rộng rãi trong các mô và dịch cơ thể. Nồng độ thuốc trong nước tiểu và da cao gấp khoảng 10 lần so với nồng độ trong huyết tương; Nồng độ trong sữa mẹ, dịch khớp, nước bọt, đờm, dịch âm đạo và dịch màng bụng tương tự nồng độ trong huyết tương. Nồng độ trong dịch não tuy đạt từ 50% đến 90% nồng độ trong huyết tương ngay cả khi màng não không bị viêm. Tỉ lệ gắn với protein khoảng 12%. Thuốc thải trừ qua nước tiểu ở dạng nguyên thể với tỉ lệ 80% hoặc cao hơn. Nửa đời khoảng 30 giờ (dao động trong khoảng 20 - 50 giờ), và tăng ở người bệnh suy thận. Thuốc cũng được loại bằng thẩm phân.

Chỉ định

Fluconazol được chỉ định trong điều trị các bệnh nấm *Candida* ở miệng - họng, thực quản, âm hộ - âm đạo và các bệnh nhiễm nấm *Candida* toàn thân nghiêm trọng khác (như nhiễm *Candida* đường niệu, màng bụng, máu, phổi và nhiễm *Candida* phát tán). Thuốc cũng được dùng để chữa viêm màng não do *Cryptococcus neoformans*, các bệnh nấm do *Blastomyces*, *Coccidioides immitis* và *Histoplasma*, một số bệnh nấm da (nấm da đầu, thân, đùi, chân...) gây ra bởi *Epidermophyton*, *Microsporum*, *Trichophyton*.

Nói chung fluconazol được dành cho người bệnh không dung nạp các thuốc trị nấm thông thường hoặc khi các thuốc này không có tác dụng. Vì fluconazol được người bệnh dung nạp tương đối tốt lại có thể dùng theo đường uống nên thuốc rất thuận lợi cho những người bệnh cần trị nấm lâu dài.

Fluconazol cũng dùng để dự phòng nhiễm nấm *Candida* cho bệnh nhân ghép tạng (ghép tủy, ghép gan...), bệnh nhân ung thư. Ngoài ra thuốc còn được dùng để phòng các bệnh nhiễm nấm trầm trọng (như nhiễm nấm *Candida*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Coccidioides immitis*) ở người bệnh nhiễm HIV.

Chống chỉ định

Quá mẫn với fluconazol hoặc với bất kỳ một tá dược nào trong thành phần của thuốc.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp.

Thận trọng

Thận trọng khi sử dụng thuốc cho bệnh nhân bị suy chức năng thận hoặc gan.

Nên dùng điều trị fluconazol nếu bệnh nhân có các dấu hiệu và triệu chứng cho thấy bệnh gan tiến triển. Nếu có bất thường về xét nghiệm chức năng gan xảy ra trong khi dùng fluconazol, cần theo dõi tình trạng tồn thương gan nặng lên trên bệnh nhân. Dùng fluconazol có thể gây ra phát triển quá mức các chủng *Candida* không nhạy cảm (ngoài *C. albicans*), bao gồm *C. krusei*, bệnh

nhân cần dùng thuốc chống nấm khác thay thế.

Vì đã gặp kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh trên bệnh nhân dùng fluconazol, cần thận trọng trên bệnh nhân tiềm ẩn tình trạng tiền loạn nhịp.

Đã có báo cáo về một số hiếm các trường hợp viêm da tróc vảy có nguy cơ đe dọa tính mạng khi dùng fluconazol trên bệnh nhân nặng. Với các bệnh nhân có tổn thương hệ miễn dịch (ví dụ bệnh nhân nhiễm HIV), nếu xuất hiện ban da trong khi điều trị bằng fluconazol, cần giám sát chặt chẽ và ngừng thuốc khi tổn thương có biểu hiện tiến triển.

Thời kỳ mang thai

Đến nay còn chưa có các nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát chặt chẽ về việc dùng fluconazol cho người mang thai. Nhưng cũng đã có thông báo về dạng bẩm sinh tại nhiều bộ phận ở trẻ có mẹ dùng fluconazol liều cao (400 - 800 mg mỗi ngày) để điều trị nấm do *Coccidioides immitis* trong 3 tháng đầu thai kỳ. Liên quan giữa dùng fluconazol và các tác dụng này còn chưa rõ. Do đó chỉ nên dùng fluconazol cho người mang thai khi ích lợi điều trị lớn hơn nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Fluconazol tiết vào sữa ở nồng độ tương tự như trong huyết tương, do đó người đang cho con bú không nên dùng thuốc này.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Xảy ra ở khoảng 5 - 30% người bệnh đã dùng fluconazol 7 ngày hoặc lâu hơn. Tỉ lệ phải ngừng thuốc là 1 - 2,8%. Với phụ nữ dùng một liều duy nhất để trị nấm *Candida* âm hộ - âm đạo thì tác dụng không mong muốn gặp trong khoảng 26 đến 31%. Ngoài ra người ta cũng thấy rằng tất cả các ADR thường xảy ra ở người bệnh bị nhiễm HIV với tỉ lệ cao hơn (21%) so với người bệnh không bị nhiễm (13%), mặc dù tỷ lệ gặp tác dụng không mong muốn nghiêm trọng cần dùng thuốc tương tự giữa hai nhóm. Tuy nhiên rất khó khăn trong đánh giá và xác định liên quan giữa fluconazol với ADR vì thuốc đã được dùng cho nhiều người bệnh bị các bệnh cơ bản nặng đã sử dụng đồng thời nhiều loại thuốc.

Thường gặp, $ADR > 1/100$

Thần kinh: Đau đầu, chóng mặt (khoảng 2% người bệnh).

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng, ỉa chảy (khoảng 1,5 - 8,5% người bệnh).

Ít gặp, $1/1\,000 < ADR < 1/100$

Gan: Tăng nhẹ nhất thời transaminase và bilirubin huyết thanh (từ 1,5 - 3 lần giới hạn trên của bình thường).

Da: Nổi ban, ngứa.

Hiếm gặp, $ADR < 1/1\,000$

Máu: Tăng bạch cầu ura eosin, thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu.

Gan: Tăng cao nồng độ transaminase trong huyết thanh (8 lần hoặc nhiều hơn giới hạn trên của bình thường) và phải ngừng thuốc.

Da: Da bị tróc vảy (chủ yếu ở người bệnh AIDS và ung thư), hội chứng Stevens-Johnson.

Khác: Sốt, phù, tràn dịch màng phổi, đái ít, hạ huyết áp, hạ kali huyết, phản vệ.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc được dùng theo đường uống hoặc truyền tĩnh mạch. Do hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn ở đường tiêu hóa nên liều uống thuốc hàng ngày cũng bằng liều truyền tĩnh mạch. Nói chung chỉ truyền tĩnh mạch fluconazol cho người bệnh không dung nạp hoặc không thể dùng thuốc bằng đường uống.

Chi truyền tĩnh mạch fluconazol một lần/ngày, với tốc độ truyền không quá 200 mg/giờ.

Thời điểm uống fluconazol không liên quan đến bữa ăn.

Liều dùng và thời gian điều trị tùy thuộc vào dạng và mức độ bệnh, loại nấm gây bệnh, chức năng thận và đáp ứng của người bệnh với thuốc. Điều trị phải liên tục cho đến khi biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm chứng tỏ bệnh đã khỏi hẳn; điều trị không đủ thời gian có thể làm cho bệnh tái phát. Điều trị duy trì thường cần thiết để phòng ngừa bệnh tái phát ở người bệnh AIDS và viêm màng não do *Cryptococcus*, hoặc bệnh nấm *Candida* miệng - họng tái phát.

Liều dùng:

Liều cho người lớn: Nấm Candida:

Miệng - họng: Uống 50 mg, 1 lần/ngày trong 7 đến 14 ngày hoặc dùng liều cao: Ngày đầu 200 mg, uống 1 lần; những ngày sau: 100 mg/ngày, uống 1 lần, trong thời gian ít nhất 2 tuần.

Thực quản: Giống như liều ở trên, trong ít nhất 3 tuần và thêm ít nhất 2 tuần nữa sau khi hết triệu chứng.

Nấm toàn thân: Ngày đầu: 400 mg, uống 1 lần. Những ngày sau: 200 mg/lần/ngày, trong thời gian ít nhất 4 tuần và ít nhất 2 tuần nữa sau khi hết triệu chứng.

Một số người bệnh bị nấm *Candida* đường niệu và màng bụng có thể dùng liều 50 - 200 mg/ngày

Âm hộ - âm đạo: Uống một liều duy nhất 150 mg.

Nấm da:

Uống 50 mg, 1 lần/ngày, kéo dài đến 6 tuần.

Nêm màng não do Cryptococcus:

Ngày đầu: 400 mg, uống 1 lần. Những ngày sau: 200 - 400 mg/lần/ngày. Điều trị ít nhất 10 - 12 tuần sau khi cấy dịch não tủy cho kết quả âm tính.

Dự phòng nhiễm nấm:

Để phòng ngừa nấm *Candida* ở bệnh nhân ghép tủy hoặc bệnh nhân ung thư, liều fluconazol khuyên dùng là 400 mg/lần/ngày. Với người bệnh được tiên đoán sẽ giảm bạch cầu hạt trầm trọng (lượng bạch cầu trung tính ít hơn 500/mm³), phải bắt đầu uống fluconazol dự phòng vài ngày trước khi giảm bạch cầu trung tính và tiếp tục uống 7 ngày nữa sau khi lượng bạch cầu trung tính đã vượt quá 1 000/mm³.

Để dự phòng nhiễm nấm trên bệnh nhân có tổn thương hệ miễn dịch, liều fluconazol là 50 - 400 mg/ngày đường uống hoặc truyền tĩnh mạch.

Liều cho trẻ em:

Trẻ sơ sinh:

2 tuần đầu sau khi sinh: 3 - 6 mg/kg/lần; cách 72 giờ/lần.

2 - 4 tuần sau khi sinh: 3 - 6 mg/kg/lần; cách 48 giờ/lần.

Trẻ em:

Dự phòng: 3 mg/kg/ngày trong nhiễm nấm bề mặt và 6 - 12 mg/kg/ngày trong nhiễm nấm toàn thân. Điều trị: 6 mg/kg/ngày. Trong các trường hợp bệnh dai dẳng có thể cần tới 12 mg/kg/24 giờ, chia làm 2 lần. Không được dùng quá 600 mg mỗi ngày.

Liều cho người suy thận:

Người lớn suy chức năng thận phải điều chỉnh liều như sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Tỷ lệ % liều khuyên dùng
> 50	100
< 50 và không kèm thâm tách máu	50
Người bệnh thâm tách máu	100 sau mỗi lần thâm tách

Nên cho dùng fluconazol sau khi tiến hành thamic phan máu xong vì mỗi lần thamic phan kéo dài 3 giờ sẽ làm giảm nồng độ thuốc trong huyết tương khoảng 50%.

Không cần điều chỉnh liều trong liệu pháp dùng một liều duy nhất để trị bệnh nấm âm hộ - âm đạo.

Tương tác thuốc:

Rifabutin và rifampicin: Dùng đồng thời fluconazol (200 mg/ngày) và rifabutin (300 mg/ngày) cho người bệnh nhiễm HIV sẽ làm tăng nồng độ trong huyết tương và diện tích dưới đường cong biểu diễn nồng độ thuốc trong huyết tương theo thời gian (AUC) của rifabutin và chất chuyển hóa chính. Tác dụng này có thể do ức chế enzym cytochrome P₄₅₀ cần thiết cho chuyển hóa rifabutin. Dùng đồng thời fluconazol và rifampicin có thể ảnh hưởng đến dược động học của cả 2 thuốc. Dùng một liều đơn 200 mg fluconazol ở người lớn khỏe mạnh đang dùng rifampicin (600 mg/ngày) sẽ làm giảm gần 25% AUC và 20% nửa đời fluconazol trong huyết tương. Tầm quan trọng lâm sàng của tương tác dược động học giữa fluconazol và rifampicin còn chưa được sáng tỏ, tuy nhiên người ta cho rằng tương tác này có thể góp phần làm tái phát viêm màng não do *Cryptococcus* trong một số ít người bệnh dùng fluconazol đồng thời với rifampicin. Cũng có một vài bằng chứng cho thấy dùng đồng thời fluconazol và rifampicin sẽ làm tăng nồng độ rifampicin trong huyết tương so với khi dùng rifampicin đơn độc.

Zidovudin: Dùng đồng thời với zidovudin, fluconazol làm thay đổi chuyển hóa và thanh thải của zidovudin. Fluconazol có thể làm tăng AUC (74%), nồng độ đỉnh huyết tương (84%) và nửa đời thải trừ cuối (128%) của zidovudin ở người bệnh nhiễm HIV. Mặc dù ý nghĩa lâm sàng của tương tác này chưa rõ, bệnh nhân dùng đồng thời hai thuốc này cần được giám sát chặt chẽ các tác dụng không mong muốn của zidovudin.

Chất chống đông máu nhóm coumarin: Do thời gian prothrombin tăng khi người bệnh dùng fluconazol đồng thời với thuốc chống đông nhóm coumarin (như warfarin), nên thời gian prothrombin phải được theo dõi cẩn thận khi dùng đồng thời hai thuốc này.

Ciclosporin: Dùng đồng thời fluconazol và ciclosporin có thể làm tăng nồng độ ciclosporin trong huyết tương, đặc biệt ở người ghép thận. Cần theo dõi cẩn thận creatinin huyết thanh và nồng độ ciclosporin trong huyết tương ở người bệnh đang cùng điều trị bằng fluconazol và liều dùng ciclosporin phải điều chỉnh cho thích hợp.

Astemizol: Fluconazol có thể làm tăng nồng độ astemizol trong huyết tương, có thể gây ra các tai biến tim mạch nguy hiểm (như loạn nhịp, ngừng tim, đánh trống ngực, ngất và tử vong) khi dùng thuốc đồng thời với astemizol. (Tuy nhiên, astemizol hiện nay không còn được lưu hành trên thị trường).

Cisaprid: Dùng đồng thời fluconazol và cisaprid có thể làm tăng nồng độ cisaprid trong huyết tương, có thể gây tác dụng phụ nguy hiểm trên tim (bao gồm cả xoắn đinh). Chống chỉ định phối hợp hai thuốc này.

Phenytoin: Dùng đồng thời fluconazol và phenytoin sẽ gây tăng nồng độ phenytoin trong huyết tương (128%) và tăng AUC (75%) của phenytoin dẫn đến ngộ độc phenytoin, còn được động học của fluconazol không bị ảnh hưởng. Phải hết sức thận trọng khi dùng đồng thời phenytoin và fluconazol.

Các thuốc chống đái tháo đường nhóm sulfonylurea: Dùng fluconazol ở người bệnh đang điều trị bằng tolbutamid, glyburid hoặc glipizid sẽ gây tăng nồng độ trong huyết tương và giảm chuyển hóa các thuốc chống đái tháo đường.

Nếu dùng đồng thời fluconazol với tolbutamid, glyburid, glipizid hoặc bất cứ một thuốc uống chống đái tháo đường loại sulfonylurea nào khác, phải theo dõi cẩn thận nồng độ glucose trong máu và phải điều chỉnh liều dùng của thuốc điều trị đái tháo đường khi cần.

Theophyllin: Fluconazol làm tăng nồng độ theophyllin trong huyết thanh xấp xỉ 13% và dẫn đến ngộ độc. Do đó phải theo dõi nồng

độ theophylin và dùng hết sức thận trọng để tránh liều gây độc của theophylin.

Các thuốc tác dụng trên thần kinh trung ương: Fluconazol có thể ức chế chuyển hóa và làm tăng nồng độ của amitriptylin, gây biếu hiện độc tính trên thần kinh trung ương ở một số bệnh nhân, cần thận trọng khi sử dụng đồng thời hai thuốc này. Fluconazol cũng có thể ức chế chuyển hóa và làm tăng nồng độ của carbamazepin, tăng độc tính, phải theo dõi nồng độ carbamazepin trên các bệnh nhân dùng đồng thời với fluconazol.

Fluconazol làm tăng nồng độ của midazolam và làm tăng tác dụng trên tâm thần vận động của dẫn xuất benzodiazepin, cần giám sát chặt chẽ và hiệu chỉnh liều midazolam nếu thấy biếu hiện tăng tác dụng an thần trên bệnh nhân.

Tương kỵ

Không được pha trộn fluconazol với các thuốc khác để truyền tĩnh mạch.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén fluconazol trong các đồ đựng kín và giữ ở nhiệt độ thích hợp từ 15 °C đến 30 °C. Bảo quản bột fluconazol để pha hỗn dịch uống ở nhiệt độ dưới 30 °C. Sau khi pha chế, không cần giữ các hỗn dịch ở tủ lạnh và tránh làm đông băng. Hỗn dịch này bền vững trong 14 ngày, khi giữ ở nhiệt độ từ 5 °C đến 30 °C; quá thời gian này thuốc phải loại bỏ không được dùng.

Bảo quản fluconazol truyền tĩnh mạch trong các chai thủy tinh hoặc chai nhựa kín ở nhiệt độ 15 - 30 °C và ổn định trong 24 tháng (chai thủy tinh) hoặc 18 tháng (chai nhựa) sau ngày xuất xưởng.

Quá liều và xử trí

Nếu chẩn đoán lâm sàng có biểu hiện quá liều thì phải đưa người bệnh đến bệnh viện và giám sát cẩn thận ít nhất 24 giờ, phải theo dõi các dấu hiệu lâm sàng, nồng độ kali huyết và làm các xét nghiệm về gan, thận.

Nếu có bằng chứng tổn thương gan hoặc thận, người bệnh phải nằm viện cho đến khi không còn nguy hiểm có thể xảy ra cho các bộ phận này. Trong 8 giờ đầu sau khi dùng thuốc nếu không có biểu hiện quá liều hoặc dấu hiệu hay triệu chứng lâm sàng khác không giải thích được thì có thể không cần giám sát tích cực nữa. Phải theo dõi tình trạng hô hấp, tuần hoàn cho đến khi người bệnh tỉnh táo, thở bình thường và mọi thứ ổn định. Trường hợp quá liều trầm trọng nên tiến hành thẩm phân máu.

Thông tin qui chế

Fluconazol 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

Amsufung; Apfu; Cadifluzol; Canzocap 150; Coflun; Comedy; Conzole-150; Diflazole; Diflucan; Difuzit; Dilarem 150; Dokiran; Ecazola; Elozanoc; Faluzol; Flucodus 150; Flucofast; Flucofast; Flucomedil; Fluconazol Stada; Fluconazole Polfarmex; Fluconazole-APQ; Flucosan; Flucoted; Flucozal 150; Flucozyd 150; Flugen; Fluzantin; Fluzole-150; FLZ-150; Forcan 150; Fucothepharm; Funcan; Fungata; Fungicon-50; Fungnil; Fuzolsel; Grabulcure; Intas FCN 150; Monocan 150; Mycosyst; Nagozole; Naluzole; Nofung; Odaft-150; Pharmaniaga Fluconazole; Pracan-150; Pyme Fucan; Pyme FUCAN; Salgad; Sinflucy; Synfluz-200; Syscan 150; Uhol; Vormino; Welles; Welles Soft; Zencon-150.

FLUCYTOSIN

Tên chung quốc tế: Flucytosine.

Mã ATC: D01AE21; J02AX01

Loại thuốc: Thuốc chống nấm toàn thân.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang 250 mg và 500 mg flucytosin dùng uống.

Lọ truyền 2,5 g flucytosin trong 250 ml dung dịch natri clorid 0,9%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Flucytosin là một chất kháng chuyển hóa loại fluoropyrimidin có tác dụng kìm nấm hay diệt nấm nhạy cảm tùy theo nồng độ thuốc. Cơ chế tác dụng của flucytosin gồm có 2 khả năng: flucytosin được hấp thu vào trong tế bào nấm nhạy cảm thông qua tác dụng của cytosin permease đặc hiệu của nấm. Trong tế bào nấm, flucytosin được chuyển thành fluorouracil (5-FU) nhờ enzym cytosin deaminase và sau một vài lần chuyển hóa trung gian được chuyển thành 5-fluorouridin triphosphat (FUTP); FUTP sát nhập vào RNA nấm và ngăn cản tổng hợp protein. Flucytosin cũng được chuyển thành 5-fluorodeoxyuridin monophosphat. Chất này ức chế một cách không cạnh tranh thymidylate synthetase và cản trở tổng hợp DNA.

Phổ tác dụng: Flucytosin có hoạt tính *in vitro* và *in vivo* chống một số chủng nấm *Candida* và *Cryptococcus*. Cũng có tác dụng *in vitro* đối với một số chủng *Sporothrix schenckii*, *Aspergillus*, *cladosporium*, *Exophiala* và *Phialophora*, nhưng các nghiên cứu còn hạn chế. Không có tác dụng đối với *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatidis*, *Madurella sp.*, *Phycomycetes*, nấm da hoặc vi khuẩn.

Kháng thuốc: Một số chủng *Candida* hoặc *Cryptococcus* kháng flucytosin đã được phân lập ở một số người bệnh chưa bao giờ được điều trị bằng flucytosin và một số chủng *Candida*, *C. neoformans* hoặc *cladosporum* kháng thuốc cũng đã xuất hiện ở người bệnh đang dùng flucytosin uống đơn độc hay phối hợp với amphotericin tiêm tĩnh mạch. Kháng thuốc có thể xuất hiện khi điều trị kéo dài flucytosin đơn độc. Tỷ lệ *Candida* kháng thuốc biến thiên từ 4 - 15,5% trong một số nghiên cứu, có thể tới 50% ở một số nghiên cứu khác.

Kháng thuốc có thể có liên quan đến đột biến tác động đến sản xuất các enzym (như uridin monophosphat pyrophosphorylase, cytosin permease, cytosin deaminase) cần thiết để thuốc có tác dụng. Kháng thuốc cũng có thể do đột biến làm tăng sản xuất pyrimidin. Không có kháng chéo giữa flucytosin và amphotericin B tiêm tĩnh mạch.

Dược động học:

Hấp thu:

Flucytosin được hấp thu nhanh và hoàn toàn theo đường uống. Thức ăn làm giảm tốc độ nhưng không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu. Sinh khả dụng khoảng 78 - 89%. Nồng độ đỉnh trong máu 30 - 40 microgam/ml, đạt trong vòng 2 giờ sau khi cho người bình thường uống liều 2 g.

Ở trẻ sơ sinh dùng flucytosin uống với liều 25 mg, 50 mg hoặc 100 mg/kg/ngày để điều trị nhiễm toàn thân *Candida*, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết thanh sau 5 ngày điều trị là 19,6; 27,7 và 83,9 microgam/ml, tương ứng, và thời gian trung bình đạt được nồng độ đỉnh là 2,5 giờ. Có thay đổi nhiều giữa nồng độ huyết thanh của các bệnh nhi, không tương quan với tuổi thai. Một số trẻ sơ sinh có nồng độ flucytosin huyết thanh lớn hơn 100 microgam/ml. Ở người suy thận, nồng độ đỉnh flucytosin huyết thanh cao hơn, kéo dài hơn và chậm đạt được mức tối đa hơn so với người có chức

năng thận bình thường. Ở người suy thận, nồng độ đỉnh có thể cao hơn 50% so với người có chức năng thận bình thường.

Nồng độ flucytosin huyết thanh đã được khuyến cáo phải lớn hơn 25 microgam/ml để ngăn chặn xuất hiện các chủng kháng thuốc, nhưng không được vượt quá 100 microgam/ml để tránh nhiễm độc.

Phân bố: Flucytosin được phân bố rộng rãi trong các mô và dịch cơ thể (gan, thận, lách, tim, dịch thể và dịch phế quản). Thuốc được phân bố vào dịch não tủy sau khi uống, nồng độ đạt tới 60 - 100% nồng độ thuốc trong huyết thanh. Một trẻ nhỏ uống flucytosin liều 25 mg, có nồng độ thuốc trong dịch não tủy 43 microgam/ml sau khi uống 3 giờ. Ở một trẻ sơ sinh uống liều 120 - 150 mg/kg/ngày có nồng độ trong dịch não tủy từ 20 - 67 microgam/ml. Chưa rõ thuốc có vào sữa hay không.

Thể tích phân bố: Khoảng 0,68 lít/kg ở người lớn khỏe mạnh và dao động từ 0,4 - 0,7 lít/kg ở người suy thận. Ở nồng độ 2 - 55 microgam/ml, flucytosin gắn vào protein huyết thanh khoảng 2 - 4%.

Thái trù: Chỉ một lượng tối thiểu flucytosin được chuyển hóa ở người. Thuốc bị khử amin (có thể do vi khuẩn ruột) thành fluorouracil. Tỷ số AUC của fluorouracil trên flucytosin là 4%.

Nửa đời thái trù của flucytosin dao động từ 2,4 - 6 giờ ở người có chức năng thận bình thường, từ 6 - 14 giờ ở người có hệ số thanh thải creatinin 40 ml/phút, 12 - 15 giờ ở người có hệ số thanh thải creatinin 20 ml/phút, 21 - 27 giờ ở người có hệ số thanh thải creatinin 10 ml/phút, và 30 - 250 giờ ở người có hệ số thanh thải creatinin < 10 ml/phút. Một số nhà lâm sàng cho rằng nửa đời của flucytosin tính theo giờ gấp khoảng 5 - 6 lần nồng độ creatinin huyết thanh tính theo mg/dl.

Ở một số ít trẻ nhỏ, nửa đời thái trù trung bình flucytosin là 7,4 giờ. Trên 45 - 90% liều uống được đào thải dưới dạng không đổi trong nước tiểu. Flucytosin không hấp thu thái trù vào phân. Flucytosin được loại bỏ ngay khỏi cơ thể bằng thận phân màng bụng hay máu.

Flucytosin được dùng để điều trị nhiễm nấm nặng do *Candida* hoặc *Cryptococcus neoformans* nhạy cảm. Thuốc cũng được dùng để điều trị nhiễm nấm máu khi nhạy cảm với thuốc.

Flucytosin thường được dùng để bổ trợ thêm cho amphotericin B tĩnh mạch, và không được dùng đơn độc để điều trị nhiễm nấm toàn thân nặng. Dùng flucytosin đơn độc có thể không hiệu quả và có thể gây kháng thuốc. Dùng phối hợp với amphotericin B tĩnh mạch tuy có tác dụng đồng nhưng đôi khi có tác dụng phụ rất nghiêm trọng, nhất là đối với người suy giảm miễn dịch.

Chỉ định

Kết hợp với amphotericin B tĩnh mạch trong điều trị các bệnh nhiễm nấm toàn thân nặng do các chủng *Candida* và/hoặc *Cryptococcus* nhạy cảm gây ra như nhiễm nấm huyết, viêm nội tâm mạc và nhiễm nấm hệ tiết niệu do nấm *Candida*; viêm màng não và viêm phổi do nấm *Cryptococcus*. Viêm xương tủy, nhiễm nấm khớp do nấm *Aspergillus*.

Chống chỉ định

Dị ứng với flucytosin.

Thận trọng

Nên giám sát nồng độ flucytosin huyết thanh và điều chỉnh liều để nồng độ thuốc trong huyết thanh dưới 100 microgam/ml.

Phải hết sức thận trọng khi dùng flucytosin cho người suy giảm chức năng thận vì thuốc bài xuất chủ yếu qua thận và thương tổn thận có thể dẫn đến tích lũy thuốc. Cần điều chỉnh liều cho người suy thận.

Không nên cho người suy thận dùng flucytosin nếu không có phương tiện để theo dõi nồng độ thuốc trong máu.

Chỉ định phải rất thận trọng đối với người suy tủy. Người bệnh có thể dễ bị suy tủy hơn nếu: Bị mắc bệnh về máu, đang điều trị bằng

tia xạ hay các thuốc ức chế tủy xương, có tiền sử điều trị từ trước bằng các thuốc đó hoặc tia xạ.

Trước và trong quá trình điều trị, cần tiến hành làm công thức máu và các xét nghiệm chức năng gan, thận và chất điện giải (vì có thể gây hạ kali huyết).

Khi tính lượng dịch và chất điện giải cho người suy thận, suy tim hoặc mất cân bằng điện giải, phải khấu trừ thể tích và hàm lượng natri của dịch truyền flucytosin.

Thời kỳ mang thai

Thuốc có khả năng gây quái thai trên chuột nhắt và chuột cống ở liều bằng 0,27 lần liều tối đa dùng cho người. Chưa có những nghiên cứu đầy đủ về sử dụng flucytosin ở người mang thai. Thuốc chỉ được sử dụng trong thời kỳ mang thai nếu lợi ích trị liệu vượt trội so với khả năng gây hại cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có thông tin về dùng flucytosin trong thời gian cho con bú và về số lượng thuốc bài tiết qua sữa. Tuy nhiên do khả năng có thể gây ra những ảnh hưởng không mong muốn cho trẻ đang bú mẹ, không nên cho con bú trong khi dùng flucytosin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng phụ phổ biến nhất của flucytosin liệu pháp lúc chế các mô tăng sinh nhanh, đặc biệt tủy xương và màng lót đường tiêu hóa. Nguy cơ nhiễm độc tủy xương tăng khi nồng độ thuốc cao (như 75 microgam/ml hoặc hơn) và kéo dài, đặc biệt ở người có suy thận hoặc suy giảm miễn dịch. Suy tủy có thể không hồi phục và tử vong.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Ăn chán, buồn nôn và nôn.

Da: Phát ban da.

Biểu hiện khác: Hạ đường huyết, hạ kali huyết.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh: Đau đầu, chóng mặt, lơ mơ, co giật.

Tâm thần: Lú lẫn, ảo giác.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tim mạch: Ngừng tim, nhiễm độc cơ tim, rối loạn tâm thất.

Hô hấp: Ngừng hô hấp, đau ngực, khó thở.

Da: Ngứa, phát ban, nhạy cảm ánh sáng.

Tiêu hóa: Nôn, trớ, đau bụng, chán ăn, khô miệng, loét hành tá tràng, xuất huyết đường tiêu hóa, tổn thương gan cấp có thể gây tử vong ở những người bệnh suy nhược, rối loạn chức năng gan, vàng da, tăng bilirubin, viêm đại tràng thể loét.

Sinh dục - tiết niệu: Tăng nito huyết, tăng creatinin, đái ra tinh thể, suy thận.

Huyết học: Thiếu máu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu bát sán, tăng bạch cầu ái toan, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm cả 3 dòng tế bào máu.

Thần kinh: Mất điều hòa, giảm sức nghe, dị cảm, liệt rung, viêm dây thần kinh ngoại vi, sốt.

Tâm thần: Loạn tâm thần.

Khác: Mệt mỏi, yếu, dị ứng, hội chứng Lyell.

Liều lượng và cách dùng

Đối với người lớn và trẻ em

Chức năng thận bình thường:

Viên nang: 50 - 150 mg/kg/ngày, chia thành liều nhỏ, uống cách nhau 6 giờ. Dùng liều thấp hơn nếu có urê hay creatinin huyết tăng, hoặc có những dấu hiệu suy thận khác.

Tiêm - truyền: 200 mg/kg/ngày, chia thành 4 liều. Ở những người bệnh đáp ứng tốt, có thể chỉ cần 100 - 150 mg/kg/ngày là đủ. Cần truyền trong 20 - 40 phút với dung dịch 1%. Dùng dung cụ truyền

có bộ phận lọc 15 micron. Có thể truyền trực tiếp vào tĩnh mạch, qua cathete tĩnh mạch trung tâm hay truyền qua màng bụng. Thông thường, tiêm truyền rất ít khi quá 1 tuần; trừ trường hợp viêm màng não do *Cryptococcus*, khi đó phải tiếp tục ít nhất trong 4 tháng. Phải điều chỉnh liều flucytosin để có nồng độ thuốc thấp nhất trong huyết thanh 25 - 50 microgam/ml. Điều này đặc biệt quan trọng đối với người bị AIDS vì dễ bị nhiễm độc túy.

Suy chức năng thận:

Độ thanh thải creatinin: Từ 20 - 40 ml/phút: 50 mg/kg, 12 giờ một lần; từ 10 - 20 ml/phút: 50 mg/kg, 24 giờ một lần; dưới 10 ml/phút: liều độc nhất khởi đầu là 50 mg/kg. Những liều tiếp theo phải tính toán tùy theo kết quả theo dõi thường xuyên nồng độ thuốc trong huyết thanh; không được vượt quá 80 microgam/ml. Thông thường nồng độ thuốc trong huyết thanh 25 - 50 microgam/ml là có tác dụng. Thời gian điều trị nên xác định cho từng người. Người bệnh chạy thận nhân tạo cách 48 - 72 giờ/1 lần, có thể cho 1 liều 20 - 50 mg/kg sau mỗi lần chạy thận nhân tạo. Trường hợp viêm màng não do *Cryptococcus* nên điều trị kéo dài ít nhất 4 tháng.

Đối với người cao tuổi: Liều giống như đối với người lớn; cần chú ý đặc biệt đến chức năng thận.

Liều dùng trong một số chỉ định:

Nhiễm *Candida* ở hệ thần kinh trung ương: Flucytosin 25 mg/kg, 4 lần mỗi ngày, phối hợp với amphotericin B tĩnh mạch trong vài tuần, tiếp theo là uống fluconazol đơn độc. Điều trị chống nấm phải tiếp tục cho tới khi các dấu hiệu, triệu chứng bất thường của hệ thần kinh trung ương và X quang hết.

Trẻ nhỏ và trẻ em nhiễm HIV bị nhiễm *Candida* toàn thân (bao gồm cả viêm não, màng não): Flucytosin 100 - 150 mg/kg/ngày chia làm 4 liều bằng nhau, phối hợp với amphotericin B tĩnh mạch. Điều trị phải được tiếp tục trong 2 - 3 tuần, sau khi chứng minh được không còn *Candida* trong máu, hết các triệu chứng do nấm và không còn giảm bạch cầu trung tính.

Viêm đường tiết niệu do Candida:

Nếu flucytosin được dùng làm thuốc thay thế để điều trị viêm bàng quang có triệu chứng do *Candida* đã kháng fluconasol: 25 mg/kg 4 lần mỗi ngày trong 7 - 10 ngày.

Viêm thận - bể thận do *Candida* kháng fluconasol, cho flucytosin duy nhất: 25 mg/kg 4 lần mỗi ngày hoặc phối hợp với amphotericin B tĩnh mạch. Điều trị tiếp tục cho tới khi hết các triệu chứng và cấy nước tiểu âm tính đối với *Candida*.

Viêm nội nhâm do Candida nặng: Flucytosin 25 mg/kg 4 lần/ngày, phối hợp với amphotericin B tĩnh mạch. Thời gian điều trị ít nhất 4 - 6 tuần, cần kiểm tra nhiều lần xem có hết tổn thương không.

Viêm nội tâm mạc do Candida: Flucytosin 25 mg/kg 4 lần/ngày, phối hợp với amphotericin B tĩnh mạch. Nếu viêm nội tâm mạc do *Candida* nhạy cảm với fluconazol, có thể chuyển điều trị tiếp duy nhất bằng fluconasol sau khi bệnh nhân ổn định và lâm sàng không còn *Candida* trong máu nữa.

*Nhiễm *Cryptococcus*:*

Viêm màng não do *Cryptococcus* ở người lớn, thiếu niên, trẻ em nhiễm HIV: Liều pháp cảm ứng: flucytosin uống: 100 mg/kg/ngày chia làm 4 lần đều nhau, phối hợp với amphotericin B tĩnh mạch trong ít nhất 2 tuần, cho tới khi có chứng cứ rõ ràng có cải thiện lâm sàng và cấy nước não tuy âm tính đối với nấm. Sau đó, cung cấp cố gắng fluconazol uống duy nhất trong ít nhất 8 tuần.

Viêm màng não do *Cryptococcus* ở người lớn, thiếu niên, nhiễm HIV nhưng không dung nạp được amphotericin B tĩnh mạch: Liều pháp cảm ứng: Flucytosin uống 100 mg/kg/ngày chia làm 4 lần đều nhau, phối hợp cùng với fluconazol uống, cho trong 4 - 6 tuần (đối với trẻ em, có thể tiêm tĩnh mạch fluconazol hoặc uống ít nhất trong 2 tuần), sau đó cung cấp cố gắng fluconazol duy nhất trong ít nhất 8 tuần.

Nhiễm *Cryptococcus* lan tỏa hệ thần kinh trung ương ở trẻ em: Liều cảm ứng: Flucytosin uống: 100 mg/kg/ngày chia làm 4 lần, phối hợp cùng với amphotericin B tĩnh mạch trong ít nhất 2 tuần, sau đó cùng cố gắng fluconazol uống duy nhất trong ít nhất 8 tuần. Đối với trẻ em không nhiễm HIV và không ghép cơ quan, liệu pháp cảm ứng phải tiếp tục ít nhất trong 4 tuần (6 tuần đối với người có biến chứng thần kinh) trước khi bắt đầu liệu pháp cùng cố.

Nhiễm *Cryptococcus* lan tỏa (không vào hệ thần kinh trung ương) hoặc nhiễm phổi nặng ở trẻ nhỏ và trẻ em nhiễm HIV: Flucytosin liều 100 mg/kg/ngày chia làm 4 lần, cùng với amphotericin B tĩnh mạch. Thời gian điều trị phụ thuộc vào đáp ứng, vị trí và mức độ nặng.

Tương tác thuốc

Cytosin arabinosid (cytarabin) là một thuốc chống ung thư gây mất tác dụng chống nấm của flucytosin do cơ chế ức chế cạnh tranh. Các thuốc làm suy giảm chức năng lọc cầu thận có thể kéo dài nửa đời sinh học của flucytosin. Đã có thông báo về tác dụng hiệp đồng chống nấm giữa flucytosin với các kháng sinh loại polyen, đặc biệt là amphotericin B.

Độ ổn định và bảo quản

Flucytosin viên được bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ không quá 25 °C.

Dịch truyền flucytosin cần được bảo quản ở nhiệt độ 18 - 25 °C. Nếu để dưới 18 °C có thể có tủa; đun nóng ở 80 °C trong thời gian không quá 30 phút, tủa sẽ được hòa tan trở lại.

Bảo quản dài ngày ở nhiệt độ trên 25 °C có thể làm phân hủy thuốc, tạo thành 5-fluorouracil.

Tương kỵ

Không được cho thêm hoặc trộn bất cứ chất nào vào dịch truyền flucytosin. Dịch truyền flucytosin có thể dùng đồng thời với các dịch truyền thông thường khác như dịch truyền muối, glucose hay glucose/muối.

Quá liều và xử trí

Quá liều có thể gây những phản ứng không mong muốn trên lâm sàng. Nồng độ thuốc trong máu vượt quá 100 microgam/ml trong thời gian dài có thể gây tăng độc tính, đặc biệt là với đường tiêu hóa (tả chảy, buồn nôn và nôn), máu (giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu) và gan (viêm gan).

Trường hợp quá liều nên rửa dạ dày ngay hoặc dùng thuốc gây nôn. Duy trì bù dịch thích hợp, nếu cần thiết truyền theo đường tĩnh mạch. Cần thường xuyên theo dõi cẩn thận các chỉ số về huyết học, chức năng gan và thận. Mọi bất thường xảy ra ở những người bệnh này đều phải có biện pháp điều trị thích hợp. Thảm phân máu làm giảm nồng độ flucytosin trong máu ở những người bệnh vô niệu.

Thông tin qui chế

Flucytosin 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.

FLUDARABIN PHOSPHAT

Tên chung quốc tế: Fludarabine phosphate

Mã ATC: L01BB05

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư loại chống chuyển hóa

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ 50 mg bột đông khô để pha với nước cất tiêm thành dung dịch 25 mg/ml.

Lọ hoặc ống tiêm 2 ml dung dịch 25 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Khi vào máu, fludarabin phosphat bị chuyển hóa thành fludarabin và được vận chuyển vào tế bào. Tại đây, enzym deoxycytidin kinase xúc tác làm chuyển hóa fludarabin thành 2-fluoroarabino-furanosyladenin triphosphat (2-fluoro-ara-ATP, FAMP). FAMP được cho là có tác dụng độc tế bào. Trong các tế bào khỏe mạnh, tỷ lệ vận chuyển thuốc qua màng tế bào ít hơn trong các tế bào ung thư. Mặc dù cơ chế chính xác của fludarabin chưa được chứng minh cụ thể, tuy nhiên fludarabin triphosphat (FAMP) cho thấy ức chế các enzym α-DNA polymerase, ribonucleotid reductase, DNA-primase bằng cách cạnh tranh với các cơ chất sinh học như deoxyadenosin triphosphat, kết quả là ức chế tổng hợp DNA. Cũng có bằng chứng khác cho thấy dạng phosphoryl có hoạt tính của thuốc có thể gắn kết vào sợi DNA đang phát triển như một nucleotid giả, làm cản trở sợi kéo dài thêm nên chấm dứt quá trình tổng hợp DNA, hoặc cản trở tổng hợp RNA và protein bằng cách gián sự kết hợp uridin và leucin vào RNA và protein tương ứng. Tuy nhiên, để ức chế quá trình tổng hợp RNA và protein cần nồng độ thuốc cao hơn so với ức chế tổng hợp DNA.

Mặc dù cả nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* cho thấy tác dụng độc tế bào trên tế bào T nhạy cảm hơn tế bào B, nhưng thuốc vẫn có tác dụng mạnh đối với tế bào B ở bệnh nhân rối loạn tăng lympho, kể cả bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu mạn dòng lympho. Ngoài ra, tác dụng tiêu tế bào của thuốc thậm chí còn tương đối nhanh trên khối u ở bệnh bạch cầu mạn dòng lympho được đặc trưng bởi tốc độ tăng sinh thấp.

Mặc dù fludarabin có thể hiện hoạt tính kháng virus trong ống nghiệm (ví dụ: HSV-1 và HSV-2), thuốc lại hầu như không thể hiện hoạt tính kháng virus trên lâm sàng ở liều ít hơn liều gây độc với người.

Thuốc có tác dụng trên bệnh nhân bạch cầu mạn dòng tuy hoặc lympho tái phát ở trẻ em, bệnh Waldenstrom, điều trị chống thai ghép trong ghép tế bào gốc. Thuốc đang nghiên cứu sử dụng trong điều trị u lympho non-Hodgkin độ ác tính thấp kháng thuốc hoặc thất bại với điều trị bước 1.

Dược động học:

Sau khi được tiêm truyền tĩnh mạch, fludarabin phosphat nhanh chóng chuyển thành fludarabin trong 2 đến 5 phút, dạng monophosphate còn lại có nồng độ ở mức không thể phát hiện. Do đó, mặc dù thuốc được đưa vào dưới dạng fludarabin phosphat (dạng mono phosphate), liều dùng và các thông số được động học đều được tính theo fludarabin và fludarabin triphosphate.

Sau khi tiêm truyền tĩnh mạch 25 mg/m² trong 30 phút mỗi ngày, thuốc tích lũy vừa phải trong máu với nồng độ đáy tăng gấp 2 lần sau 5 ngày điều trị. Nồng độ đỉnh đạt được khoảng 2 giờ sau khi tiêm truyền. Diện tích dưới đường cong AUC của fludarabin trong máu và fludarabin triphosphate trong nguyên bào tỷ lệ với liều. Lượng fludarabin liên hợp với acid nucleic và lượng fludarabin triphosphate tích lũy nội bào được ghi nhận có tương quan trực tiếp và tỷ lệ thuận với nhau. Ở bệnh nhân không bị ung thư bạch cầu, sự giảm số lượng bạch cầu tỷ lệ với nồng độ fludarabin trong máu và liều dùng.

Tiêm truyền tĩnh mạch mức liều khuyến cáo 25 mg/m²/ngày, trong 5 ngày liên tiếp, thể tích phân bố ở trạng thái ổn định là 96 - 98 lít/m². Mặc dù fludarabin và dạng chuyển hóa chưa được chứng minh là có phân bố ở TKTW, tuy nhiên đã có những báo cáo về độc tính thận kinh nghiệm trọng, đặc biệt khi dùng thuốc ở liều cao. Tỷ lệ liên kết protein huyết tương khoảng 19 đến 29% dựa trên dữ liệu *in vitro*.

Nồng độ thuốc trong máu giảm tuyến tính không phụ thuộc vào liều tiêm truyền. Quá trình thải trừ của thuốc theo 2 pha hoặc 3 pha

tùy theo thời điểm lấy mẫu ban đầu và phương pháp định lượng, tuy nhiên nửa đời thải trừ pha cuối giống nhau. Ở một số bệnh nhân tiêm truyền fludarabin phosphat 18 hoặc 25 mg/m²/ngày trong 5 ngày, nồng độ thuốc trong máu giảm theo 2 pha, với $t_{1/2a}$ và $t_{1/2b}$ trung bình khoảng 36 phút và 9,3 giờ. Ở bệnh nhân tiêm truyền nhanh (2 đến 5 phút) 80 - 260 mg/m², sự thải trừ theo 3 pha, cụ thể nửa đời pha thứ nhất, thứ hai, thứ ba lần lượt là 5 - 7 phút, 1,4 đến 1,7 giờ và khoảng 10 giờ.

Sau khi tiêm truyền fludarabin phosphat liều từ 20 đến 125 mg/m²/ngày trong 30 phút, trong 5 ngày, nửa đời thải trừ pha cuối của FAMP là 15 giờ. Ở bệnh nhân ung thư, nửa đời thải trừ pha cuối của FAMP có thể lên đến 20 giờ với liều 25 mg/m²/ngày, truyền tĩnh mạch trong 30 phút, trong 5 ngày. Độ thanh thải toàn phần của fludarabin tương quan trực tiếp với độ thanh thải creatinin cho thấy thải trừ qua thận đóng vai trò quan trọng trong việc thải trừ thuốc, đặc biệt khi sử dụng thuốc liều cao. Với liều 18 đến 25 mg/m²/ngày tiêm truyền tĩnh mạch trong 5 ngày, 24% liều được thải trừ qua thận ở dạng fludarabin trong 24 giờ. Trái lại, khi truyền liều 80 - 260 mg/m², thải trừ qua nước tiểu là 41 - 60%.

Bệnh nhân suy thận mức độ vừa (Cl_{cr} 17 - 41 ml/phút/1,73 m²), khi sử dụng mức liều giảm 20% cho kết quả AUC giống như bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

Chỉ định

Điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng lympho không đáp ứng hoặc tiến triển khi đang dùng thuốc alkyl hóa.

Chóng chỉ định

Bệnh nhân mẫn cảm với fludarabin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Fludarabin là thuốc có độc tính cao với chỉ số điều trị thấp, đáp ứng điều trị thường đi kèm với độc tính. Thuốc phải được sử dụng dưới sự theo dõi thường xuyên của nhân viên y tế có kinh nghiệm trong việc điều trị với thuốc gây độc tế bào. Các ADR của thuốc có thể xử lý nếu phát hiện kịp thời. Trong trường hợp tác dụng phụ xảy ra nghiêm trọng, cần phải ngừng thuốc hoặc giảm liều ở mức độ cần thiết. Fludarabin được sử dụng lại tùy theo tình trạng bệnh nhân, cần thận trọng đánh giá nguy cơ tái xuất hiện độc tính và lợi ích điều trị của thuốc.

Kiểm tra các thông số huyết học thường xuyên và cẩn thận trong và sau khi điều trị. Định kỳ theo dõi công thức máu và số lượng tế bào máu ngoại vi để phát hiện trường hợp thiếu máu, giảm tiểu cầu hoặc bạch cầu. Vì biến chứng có nguy cơ tử vong cao nên bệnh nhân cần phải thông báo ngay cho nhân viên y tế nếu phát hiện ra sốt, đau họng, chảy máu hoặc thâm tím bất thường.

Cần cẩn nhắc sử dụng máu chiếu xạ ở những bệnh nhân cần truyền máu trong quá trình điều trị vì có nguy cơ xảy ra hội chứng mô ghép tấn công ký chủ (có liên quan đến truyền máu).

Bệnh nhân trước điều trị có khối u kích thước lớn có nguy cơ bị hội chứng phân giải khối u khi điều trị bằng fludarabin. Tác dụng tiêu tế bào có thể xảy ra 1 tuần sau khi bắt đầu điều trị bằng fludarabin, do đó bệnh nhân cần phải được quan tâm đến nguy cơ này bằng xét nghiệm acid uric và LDH máu trước điều trị.

Độ thanh thải của fludarabin có liên quan trực tiếp đến độ thanh thải creatinin, do đó bệnh nhân suy giảm chức năng thận cần phải điều chỉnh liều một cách cẩn thận. Ở các bệnh nhân suy thận, có nguy cơ tăng độc tính của thuốc cao. Khuyến cáo giảm liều khi suy thận vừa và không sử dụng thuốc khi suy thận nặng. Các bệnh nhân suy thận từ trước, bệnh nhân cao tuổi có thể tăng nguy cơ nhiễm độc do fludarabin, vì vậy cần phải theo dõi kiểm soát chặt chẽ độc tính của thuốc ở những bệnh nhân này.

Không sử dụng đồng thời corticosteroid với các dẫn chất purin (bao gồm fludarabin và các dẫn chất khác) để tránh nguy cơ nhiễm khuẩn.

Trong khi nguy cơ của một số độc tính (như độc tính thần kinh tăng lên khi tăng liều dùng, thì ảnh hưởng của tốc độ truyền tĩnh mạch đối với những độc tính này vẫn đang được xác định, và độc tính trên thần kinh đã xảy ra cả khi thuốc được đưa bằng đường tiêm tĩnh mạch nhanh hoặc truyền tĩnh mạch chậm).

Thời kỳ mang thai

Fludarabin gây độc với bào thai khi sử dụng cho người mang thai, tuy nhiên có thể cần nhắc sử dụng thuốc khi lợi ích điều trị ở mức chấp nhận được so với nguy cơ độc tính lên thai nhi. Người trong độ tuổi sinh sản nên tránh mang thai khi sử dụng fludarabin; và ngược lại fludarabin chỉ sử dụng cho phụ nữ mang thai khi tình trạng bệnh nghiêm trọng, nguy hiểm đến tính mạng mà không sử dụng được các thuốc khác an toàn hơn.

Cần phải thông báo đầy đủ thông tin về nguy cơ tử vong đối với thai nhi cho các bệnh nhân mang thai khi sử dụng thuốc hoặc bệnh nhân đang sử dụng thuốc mà bắt đầu mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ khả năng phân bố của thuốc vào sữa mẹ. Tuy nhiên vì những nguy cơ nghiêm trọng có thể xảy ra trong trường hợp thuốc phân bố vào sữa, cần cân nhắc dùng thuốc thì phải ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp, ADR > 1/10

Tim mạch: Phù (8 đến 19%).

TKTW: Sốt (bồn chồn, lo lắng) (11 - 69%), mệt mỏi (10 - 38%), đau (5 - 22%), ớn lạnh (11 - 19%).

Da: Phát ban (4 - 15%).

Tiêu hóa: Nôn và buồn nôn (1 - 36%), chán ăn (khoảng 34%), ia chảy (5 - 15%), chảy máu đường tiêu hóa (3 - 13%).

Sinh dục, tiết niệu: Nhiễm khuẩn đường niệu (2 - 15%).

Máu: Suy tủy (trầm trọng nhất sau 10 - 14 ngày, hồi phục sau 5 - 7 tuần, độc tính cần giám liều), thiếu máu (14 - 60%), giảm bạch cầu trung tính (độ 4: 37 - 59%; trầm trọng sau 13 ngày), giảm tiểu cầu (17 - 55%, trầm trọng sau 16 ngày).

Hô hấp: Ho (≤ 44%), viêm phổi (3 - 22%), khó thở (1 - 22%), nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (2 - 16%), viêm mũi (≤ 11%).

Thần kinh cơ và xương: Yếu (9 - 65%), đau cơ (4 - 16%), dị cảm (4 - 12%).

Mắt: Giảm thị lực (3 - 15%).

Khác: Nhiễm khuẩn (12 - 44%), toát mồ hôi (≤ 14%).

Thường gặp, ADR > 1/100

Tim mạch: Phù ngoại vi (≤ 7%), đau thắt ngực (≤ 6%), đau ngực (≤ 5%), suy tim sung huyết (≤ 3%), loạn nhịp tim (≤ 3%), tai biến mạch máu não (≤ 3%), nhồi máu cơ tim (≤ 3%), cơn nhịp nhanh kịch phát (≤ 3%), nghẽn mạch sâu (1 - 3%), viêm tĩnh mạch (1 - 3%), chứng phình mạch (≤ 1%), thiếu máu não cục bộ (≤ 1%).

TKTW: Đau đầu (≤ 9%), khó chịu (≤ 6 - 8%), rối loạn giấc ngủ (1 - 3%), hội chứng tiểu não (≤ 1%), trầm cảm (≤ 1%), tâm lý tổn thương (≤ 1%).

Da: Rụng tóc (≤ 3%), ngứa sần (1 - 3%), tiết chất nhờn (≤ 1%).

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng đường huyết (1 - 6%), tăng LDH (≤ 6%), mất nước (≤ 1%).

Tiêu hóa: Đau bụng (≤ 10%), viêm miệng (≤ 9%), sưng cân (≤ 6%), viêm thực quản (≤ 3%), táo bón (1 - 3%), viêm niêm mạc (≤ 2%), khó nuốt (≤ 1%).

Sinh dục, tiết niệu: Bí tiểu (3 - 4%), khó tiểu (≤ 3%).

Máu: Xuất huyết (≤ 1%), hội chứng loạn sản tủy/bệnh bạch cầu cấp

dòng tự (thường liên quan đến các thuốc chống ung thư đã hoặc đang sử dụng).

Gan/mật: Sỏi mật (≤ 3%), rối loạn chức năng gan (1 - 3%), suy gan (≤ 1%).

Thần kinh cơ và xương: Đau lưng (≤ 9%), loãng xương (≤ 2%), đau khớp (≤ 1%).

Tai: Mất thính giác (2 - 6%).

Thận: Tiêu ra máu (2 - 3%), suy thận (≤ 1%), rối loạn chức năng thận (≤ 1%), protein niệu (≤ 1%).

Hô hấp: Viêm phế quản (≤ 9%), viêm họng (≤ 9%), viêm phổi dị ứng (1 - 6%), ho ra máu (1 đến 6%), viêm xoang (≤ 5%), chảy máu cam (≤ 1%), thiếu oxy (≤ 1%).

Khác: Hội chứng giả cúm (5 đến 8%), nhiễm *Herpes simplex* (≤ 8%), quá mẫn (≤ 1%), hội chứng phân giải khỏi u (1%).

Ít gặp, ADR < 1/100

Chi giới hạn những ADR nguy hiểm đến tính mạng: Hội chứng suy hô hấp cấp, thở gấp, mất thị lực, mờ thị lực, xơ hóa tủy xương, hôn mê, lẩn lộn, nhìn đôi, tăng bạch cầu ái toan, nhiễm virus Epstein-Barr (EBV) liên quan đến tăng lympho, tái nhiễm virus EBV, ban đỏ đa dạng, hội chứng Evans, đau sườn, thiếu máu, tan huyết, chảy máu, viêm bàng quang xuất huyết, tái hoạt *Herpes zoster*, tăng kali huyết, tăng phosphat huyết, tăng urê huyết, giảm calci huyết, viêm phổi kẽ, nhiễm acid chuyển hóa, nhiễm khuẩn cơ hội, viêm dây thần kinh mắt, bệnh thần kinh mắt, rối loạn enzym tụy, giảm huyết cầu, bệnh mụn nước trên da, tràn dịch ngoại biên, rối loạn thần kinh ngoại biên, sọ ánh sáng (chủ yếu ở liều cao), bệnh chất trắng não đa ổ tiến triển, xơ hóa phổi, thâm nhiễm phổi, xuất huyết phổi, suy hô hấp, liệt hô hấp, hội chứng Richter, co giật, ung thư da (khởi phát hoặc trầm trọng), hội chứng Stevens-Johnson, giảm tiểu cầu (tự miễn), giảm tiểu cầu xuất huyết (tự miễn), hoại tử biểu bì, ngừng sản sinh tủy xương ba dòng, thiếu té bào máu tủy xương ba dòng, tinh thể uric trong nước tiểu, mất lực cổ tay.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi xảy ra thiếu máu tan máu tự miễn, cần phải giám sát tình trạng tan máu, ngừng dùng thuốc khi xảy ra tan máu.

Khi xảy ra xuất huyết giảm tiểu cầu/giảm tiểu cầu tự miễn, hội chứng Evans và/hoặc chảy máu mắc phải, giám sát tình trạng tan máu (tĩnh mạch), ngừng thuốc khi xảy ra tan máu.

Ngừng dùng thuốc hoặc tạm ngừng điều trị khi xảy ra nhiễm độc thần kinh, mức độ nghiêm trọng phụ thuộc vào liều.

Khi xảy ra suy tủy xương (giảm hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu nghiêm trọng) nguyên phát hoặc trầm trọng tình trạng trước đó, giám sát số lượng tế bào máu trước và trong khi điều trị.

Khi nhiễm khuẩn (tình trạng nguy kịch), giám sát triệu chứng và dấu hiệu nhiễm khuẩn.

Nếu xảy ra mô ghép tần công ký chủ trong trường hợp truyền máu không chiết xạ, khuyến cáo sử dụng máu chiết xạ để truyền.

Liều lượng và cách dùng

Pha loãng và cách dùng

Thuốc có thể được tiêm tĩnh mạch nhanh hoặc truyền tĩnh mạch liên tục (ví dụ trong hơn 48 giờ), tuy nhiên nhà sản xuất khuyến cáo fludarabin phosphat nên được truyền tĩnh mạch trong 30 phút. Hòa tan bột pha tiêm fludarabin phosphat bằng cách thêm 2 ml nước pha tiêm vào lọ chứa 50 mg thuốc được dung dịch thuốc tiêm 25 mg/ml. Thuốc được hòa tan hoàn toàn trong thời gian không quá 15 giây khi lắc. Ngoài ra, cũng có thể sử dụng dung dịch tiêm 25 mg/ml có sẵn trên thị trường. Sau đó, rút một lượng thuốc vừa đủ từ lọ và thêm vào dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch phù hợp; trong các nghiên cứu lâm sàng, thuốc được pha trong 100 hoặc 125 ml dung dịch dextrose 5% hoặc dung dịch tiêm natri clorid 0,9%.

Dung dịch fludarabin phosphat không chứa chất bảo quản và nên được sử dụng trong vòng 8h sau khi pha loãng. Khi pha dung dịch phải đảm bảo độ vô khuẩn của dung dịch. Các dung dịch có sẵn trên thị trường, dung dịch 25 mg/ml pha được và dung dịch pha loãng của fludarabin phosphat cần phải được kiểm tra bằng mắt thường về tiêu phân lâ và độ trong trước khi sử dụng.

Do nguy cơ gây ung thư của fludarabin, cần phải thực hành các cảnh báo thận trọng trong bảo quản và pha chế của các thuốc gây độc tế bào. Phải sử dụng găng tay cao su và kính bảo vệ mắt để tránh tiếp xúc với thuốc trong trường hợp bao bì thuốc bị vỡ hoặc vô tình bị đỗ, cần phải tránh tiếp xúc với thuốc qua đường hô hấp hoặc tiếp xúc trực tiếp với da hoặc niêm mạc. Nếu bột thuốc pha tiêm hoặc dung dịch fludarabin phosphat tiếp xúc với da hoặc niêm mạc, cần phải rửa kỹ vùng tiếp xúc ngay lập tức bằng xà phòng và nước. Nếu thuốc tiếp xúc với mắt, nên rửa kỹ bằng nước hoặc nước muối sinh lý.

Liều lượng

Liều dùng người lớn

Bệnh bạch cầu mạn dòng lympho

Ở người trưởng thành, liều khởi đầu là 25 mg/m², 1 lần/ngày, trong 5 ngày liên tục; cũng có thể dùng các mức liều lên đến 30 mg/m², 1 lần/ngày, trong 5 ngày liên tục. Cần xem xét hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân dễ nhiễm độc do fludarabin (ví dụ bệnh nhân cao tuổi, người bị suy giảm chức năng thận hoặc tuy xương).

Mỗi đợt điều trị 5 ngày nên cách nhau khoảng 28 ngày. Một số bác sĩ lâm sàng thường điều trị tối thiểu 2 đến 3 đợt để xác định đáp ứng của bệnh nhân, trừ khi bệnh vẫn tiến triển hoặc xuất hiện độc tính không chấp nhận được. Trong khi thời gian điều trị tối ưu của thuốc vẫn đang xác định, fludarabin phosphat được khuyến cáo nên tiếp tục sử dụng cho đến khi đạt đáp ứng tối đa hoặc xuất hiện các độc tính cần giảm liều; khi đạt được đáp ứng tối đa mà không xảy ra các độc tính, tiếp tục bổ sung thêm 3 đợt điều trị nữa và sau đó ngừng dùng thuốc. Cần xem xét giảm liều hoặc tạm ngừng điều trị nếu quan sát thấy các dấu hiệu độc tính chảy máu hoặc không chảy máu. Trong trường hợp xuất hiện độc tính trên thần kinh, cần tạm ngừng hoặc ngừng hẳn việc điều trị. Một số bệnh nhân đã dùng tối thiểu 15 đợt điều trị.

Bạch cầu cấp dòng tuy nguy cơ cao: Tiêm tĩnh mạch 30 mg/m²/ngày, trong 5 ngày với liều tấn công, 30 mg/m²/ngày, trong 4 ngày với liều duy trì.

Bạch cầu cấp dòng tuy, kháng thuốc: Tiêm tĩnh mạch 30 mg/m²/ngày, trong 5 ngày (phối hợp với cytarabin và filgrastim).

U lympho không Hodgkin: 25 mg/m²/ngày trong 3 ngày, chu kỳ 21 ngày phối hợp với các thuốc khác.

Bệnh Waldenström (globulin M): Tiêm tĩnh mạch 25 mg/m²/ngày trong 5 ngày, chu kỳ 28 ngày.

Chóng thải ghép trong ghép tế bào gốc: Tiêm tĩnh mạch 30 mg/m²/liều, 6 liều bắt đầu trong 10 ngày trước khi ghép tế bào hoặc tiêm tĩnh mạch 30 mg/m²/liều trong 5 ngày bắt đầu 6 ngày trước khi ghép (phối hợp với busulfan).

Liều dùng trẻ em

Bạch cầu cấp dòng tuy: Tiêm tĩnh mạch 10,5 mg/m², cho cả liều 15 phút, theo sau bằng liều 30,5 mg/m²/ngày trong 48 giờ.

Bạch cầu cấp dòng lympho hay dòng tuy tái phát: 10,5 mg/m² cho cả liều 15 phút, 30 mg/m²/ngày trong 48 giờ.

Chóng thải ghép: 30 mg/m²/liều × 6 liều, 7 - 10 ngày trước ghép

Liều dùng trong suy thận

Nhà sản xuất khuyến cáo giảm 20% liều fludarabin và giám sát chặt chẽ ở người suy thận mức độ trung bình (Cl_{cr} 30 - 70 ml/phút/1,73 m²). Không nên sử dụng fludarabin cho những bệnh nhân suy thận nặng ($Cl_{cr} < 30$ ml/phút/1,73 m²).

Tương tác thuốc

Sử dụng đồng thời fludarabin (10 mg/m²/ngày mỗi đợt 4 ngày, khoảng cách giữa các đợt là 28 ngày) và pentostatin (4 mg/m²/ngày, 2 tuần/1 lần) có thể dẫn đến nhiễm độc tại phổi nghiêm trọng, có thể tử vong.

Cytarabin làm giảm đáng kể quá trình chuyển hóa của fludarabin sang dạng FATP có hoạt tính ở cả *in vitro* và *in vivo*. Mặt khác, việc sử dụng cytarabin trước khi sử dụng fludarabin có thể ức chế tác dụng chống ung thư của fludarabin tại một số bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu. Cytarabin cạnh tranh với enzym deoxycytidin kinase làm giảm tốc độ chuyển hóa của fludarabin. Ngược lại, việc sử dụng fludarabin trước cytarabin có thể không ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa của cytarabin mà thậm chí còn kích thích quá trình chuyển hóa này.

Tránh sử dụng đồng thời fludarabin với một trong các thành phần sau: BCG, clozapin, natalizumab, pentostatin, pimecrolimus, tacrolimus (bôi ngoài da), vắc xin (sống).

Fludarabin có thể làm tăng hoạt tính hoặc tác dụng của: Clozapin, leflunomid, natalizumab, pentostatin, vắc xin sống.

Tác dụng của fludarabin có thể tăng lên bởi: Denosumab, pentostatin, pimecrolimus, roflumilast, tacrolimus (bôi ngoài da), trastuzumab.

Fludarabin có thể giảm hoạt tính hoặc tác dụng của: BCG, dung dịch kiểm tra da coccidioidin, sipuleucel-T, vắc xin bất hoạt, vắc xin sống.

Tác dụng của fludarabin có thể bị giảm bởi: Echinacea, imatinib.

Độ ổn định và bảo quản

Lọ bột đông khô fludarabin phosphat dùng để pha tiêm bảo quản ở nhiệt độ từ 2 - 8 °C có độ ổn định ít nhất 18 tháng. Nhà sản xuất khuyến cáo không nên bảo quản ở nhiệt độ phòng.

Fludarabin phosphat tương đối ổn định trong dung môi nước, tối ưu tại pH trung tính. Khi pha đến nồng độ 25 mg/ml, dung dịch thuốc trong nước ổn định trong ít nhất là 16 ngày ở nhiệt độ phòng và điều kiện ánh sáng bình thường. Khi pha loãng đến nồng độ 1 mg/ml với dextrose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9%, dung dịch cũng ổn định trong ít nhất 16 ngày ở nhiệt độ phòng và điều kiện ánh sáng bình thường. Tuy nhiên nhà sản xuất khuyến cáo fludarabin phosphat hàm lượng 25 mg/ml nên được bảo quản ở 2 - 8 °C. Dung dịch không chứa các chất bảo quản, do đó phần dung dịch còn lại không dùng nên được bỏ trong vòng 8 giờ sau khi mở lọ. Fludarabin phosphat tương hợp với dextrose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9% pha tiêm.

Fludarabin phosphat bị khử phosphoryl *in vitro* là do có phosphatase trong máu có heparin. Khi thêm EDTA vào các mẫu máu hoặc huyết tương sẽ ức chế được sự khử này.

Fludarabin monophosphat có thể ổn định trong máu có chứa EDTA nồng độ 1 mg/ml trong ít nhất 1 giờ ở 37 °C và trong huyết tương có chứa EDTA trong ít nhất 72 giờ ở điều kiện tủ lạnh và ít nhất 2 tuần ở điều kiện -20 °C. Tuy nhiên, khi vào cơ thể thuốc nhanh chóng bị khử phosphoryl, do đó việc đưa EDTA vào máu không cần thiết trừ khi đặc tính được động học của dạng monophosphat nhất thiết phải đạt được trong vài phút sau khi tiêm.

Tương kỵ

Fludarabin phosphat được ghi nhận có tương kỵ vật lý với một số dược chất khác, bao gồm acyclovir natri, amphotericin B, clorpromazin hydrochlorid, daunorubicin hydrochlorid, ganciclovir natri, hydroxyzin hydrochlorid, miconazol, proclorperazin edisylat. Tuy nhiên, khả năng tương kỵ và không tương kỵ còn phụ thuộc vào một số yếu tố như nồng độ thuốc, dung môi dùng, pH sau khi pha, nhiệt độ.

Quá liều và xử trí

Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho các trường hợp quá liều fludarabin. Các biện pháp kiểm soát bao gồm ngừng dùng thuốc, điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng. Truyền máu và các thành phần huyết học có thể cần thiết trong các trường hợp khi bị suy tủy. Hiện vẫn chưa xác định được đầy đủ mức liều an toàn tối đa của fludarabin phosphat trong điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng lympho hoặc các bệnh lý khối u khác ở người trưởng thành. Trong khi đó, các độc tính nghiêm trọng và không thể đảo ngược hoặc độc tính gây tử vong (ví dụ, độc tính thần kinh) đã được quan sát thấy ở mức liều 96 mg/m^2 hoặc hơn, dùng mỗi ngày trong 5 - 7 ngày, các mức liều tương đối cao như vậy hiện nay không được khuyến cáo. Các dữ liệu còn hạn chế cho thấy rằng liều tối đa lên đến 40 mg/m^2 mỗi ngày, trong 5 ngày có thể được dung nạp tốt ở người trưởng thành, nhưng mối tương quan lợi ích và nguy cơ của các mức liều cao hơn các mức liều được khuyến cáo hiện nay vẫn đang được xác định, và các mức liều này hiện không được khuyến cáo trừ điều kiện thử nghiệm lâm sàng (ví dụ, trong các đề cương nghiên cứu).

Thông tin quy chế

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

Tên thương mại

Fludalymp; Fludara; Fludarabin "Ebewe".

FLUDROCORTISON

Tên chung quốc tế: Fludrocortisone.

Mã ATC: H02AA02.

Loại thuốc: Mineralocorticoid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 0,1 mg fludrocortison acetat.

Được lý và cơ chế tác dụng

Fludrocortison là một dẫn xuất tổng hợp của hydrocortison (9α -fluorohydrocortison) có tác dụng rất mạnh đến chuyển hóa muối (giữ Na^+ thải K^+) gấp khoảng 100 lần hơn so với hydrocortison, còn tác dụng trên chuyển hóa glucid (liên quan đến chống viêm) gấp khoảng 10 lần so với chất này.

Tác dụng được lý:

Các mineralocorticoid tác dụng lên ống lợn xà, tăng tái hấp thu natri. Thuốc làm tăng bài tiết cả ion kali và hydro. Các tác dụng này kết hợp với các tác động tương tự lên quá trình vận chuyển cation của các mô khác gây nên đáp ứng được lý của các mineralocorticoid. Với liều thấp dùng theo đường uống, fludrocortison gây tăng giữ natri và tăng thải kali. Thuốc cũng gây ra tăng huyết áp do tác động đến nồng độ điện giải. Khi dùng liều cao, fludrocortison ức chế khả năng tiết của vỏ thượng thận, hoạt động tuyến ức và tiết corticotropin của tuyến yên. Do có tác dụng mạnh lên cân bằng chất điện giải và nước, nên fludrocortison chỉ dành để uống trong điều trị suy vỏ thượng thận tiên phát và thứ phát, phụ trợ về mặt chuyển hóa muối trong liệu pháp thay thế hydrocortison.

Được động học:

Hấp thu: Fludrocortison được hấp thu tốt qua đường uống. Thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết thanh sau 1,7 giờ.

Phân bố: Fludrocortison liên kết với protein huyết tương khoảng 42%.

Chuyển hóa: Thuốc chuyển hóa chủ yếu qua gan. Nửa đời trong huyết tương khoảng 3,5 giờ nhưng nửa đời sinh học của fludrocortison kéo dài tới 18 - 36 giờ.

Chỉ định

Điều trị thay thế trong suy vỏ thượng thận nguyên phát (bệnh Addison) và thứ phát.

Hội chứng quá sản vỏ thượng thận bẩm sinh mất muối.

Chống chỉ định

Nhiễm nấm toàn thân, nhiễm khuẩn cấp tính hoặc có tiền sử mẫn cảm với corticoid.

Thận trọng

Do tác dụng mạnh giữ natri trong cơ thể, không nên dùng fludrocortison ngoài các bệnh được chỉ định ở trên.

Fludrocortison là một mineralocorticoid nhưng cũng có thể gây tăng nồng vỏ tuyến thượng thận hoặc ức chế trục hố đồi - tuyến yên - thượng thận, đặc biệt trên trẻ nhỏ, người dùng liều cao trong thời gian dài.

Corticosteroid có thể che lấp các dấu hiệu nhiễm khuẩn trong quá trình điều trị, làm giảm sức đề kháng và làm nhiễm khuẩn lan rộng. Nếu nhiễm khuẩn xảy ra trong quá trình điều trị, phải dùng ngay kháng sinh thích hợp.

Thận trọng khi có loãng xương, mới phẫu thuật tạo nỗi thông ruột, bệnh tâm thần, loét dạ dày tá tràng, lao, đái tháo đường, tăng huyết áp, suy tim, Herpes mắt, viêm loét đại tràng không đặc hiệu, suy thận, nhược cơ.

Trẻ em đang dùng thuốc corticosteroid ức chế miễn dịch, bị thủy đậu hoặc sởi có thể gây tử vong. Không tiêm phòng hoặc chủng đậu trong thời gian dùng thuốc.

Tác dụng phụ xuất hiện khi ngừng thuốc quá nhanh hoặc dùng kéo dài với liều cao.

Để tránh suy thượng thận do dùng thuốc, cần thêm liều hỗ trợ khi bị stress trong quá trình điều trị và trong vòng 1 năm sau.

Tác dụng corticosteroid tăng ở người bệnh tuyến giáp hoặc xơ gan. Đối với trẻ đang lớn, do tác dụng mạnh đến chuyển hóa các chất điện giải, chỉ được dùng fludrocortison trong những trường hợp đã được nêu trong chỉ định.

Khi dùng mineralocorticoid toàn thân, nên lưu ý chế độ ăn bổ sung kali, vitamin A, B₆, C, D, acid folic, calci, kẽm, phospho và giảm natri. Với fludrocortison, không nhất thiết phải đổi hỏi chế độ ăn giảm natri vì tăng giữ natri là tác dụng mong muốn trong điều trị.

Thời kỳ mang thai

Chỉ dùng khi thật cần thiết do đã ghi nhận được ảnh hưởng đến tuyến thượng thận của thai nhi (thiểu năng tuyến thượng thận).

Thời kỳ cho con bú

Các corticoid đã tìm thấy trong sữa mẹ. Nên thận trọng khi dùng thuốc cho người mẹ đang cho con bú. Chỉ sử dụng khi thật cần thiết. Lịch trình điều trị của người mẹ cần được ghi chép vào y bạ của con để tiện theo dõi.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR của fludrocortison phần lớn do tác dụng đến chuyển hóa chất điện giải và một phần nhỏ đến chuyển hóa glucid. Trừ trường hợp điều trị thay thế, hầu hết các ADR là do dùng quá liều so với mức sinh lý bình thường.

Chuyển hóa: Giảm K^+ huyết, giữ Na^+ , phù, tăng huyết áp.

Cơ xương: Yếu cơ, loãng xương, teo cơ, suy dinh dưỡng.

Ít gặp, $1/1\ 000 < ADR < 1/100$

Máu: Huyết khối, viêm mạch hoại tử.

TKTW: Loan tâm thần biếng ăn cảm xúc, mất ngủ, ngất.

Da: Viêm da dị ứng, ban đỏ, chàm lành vết thương, móng da, đốm xuất huyết.

Nội tiết: Suy vỏ thượng thận, hội chứng giống Cushing, cân bằng nitro âm tính, kèm hâm sự phát triển của trẻ em, làm xuất hiện đái tháo đường, suy giảm đề kháng với nhiễm khuẩn.

Cơ xương: Lâu liền vết thương.

Mắt: Glôcôm, đục thủy tinh thể nếu dùng thuốc kéo dài.

Khác: Tăng áp lực nội soi, làm xuất hiện nhiễm khuẩn tiềm ẩn như lao, viêm phổi, làm nặng thêm hoặc che lấp triệu chứng nhiễm khuẩn.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR phần lớn là do tác dụng chuyển hóa muối khoáng của fludrocortison, nhưng vì fludrocortison được dùng với liều rất thấp, nên tác dụng chuyển hóa glucid không thấy rõ như sau khi điều trị bằng glucocorticoid thông thường.

Tuy nhiên, fludrocortison thường được kết hợp với một glucocorticoid (ví dụ, cortison), lúc đó cần chú ý đến liều glucocorticoid.

Đôi khi xuất hiện các ADR nặng như cơn tăng huyết áp kèm theo đau đầu, rối loạn thị giác. Nếu các triệu chứng này xuất hiện, phải ngừng thuốc ngay và báo cho thầy thuốc đang hướng dẫn điều trị.

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng phụ thuộc vào mức độ nặng của bệnh và đáp ứng của người bệnh. Người bệnh phải được theo dõi liên tục để điều chỉnh liều cho thích hợp như khi bệnh thoái lui hoặc nặng lên, hoặc khi có stress (phẫu thuật, nhiễm khuẩn, chấn thương):

Bệnh Addison: Điều trị thay thế, thường phối hợp với một glucocorticoid (hydrocortison hoặc cortison). Nếu tổng liều trong ngày vượt quá 0,1 mg thì nên chia ra làm 2 lần trong ngày, nhất là khí hậu nóng.

Người lớn: Liều thông thường: 0,1 mg/24 giờ, dùng hàng ngày. Có thể dao động từ 0,1 mg/lần x 3 lần/tuần đến 0,2 mg mỗi ngày.

Trong trường hợp xuất hiện tăng huyết áp nhất thời do hậu quả của điều trị, phải giảm liều xuống còn 0,05 mg mỗi ngày.

Trẻ em: 0,05 - 0,1 mg/24 giờ, dùng hàng ngày.

Trẻ nhỏ: 0,1 - 0,2 mg/24 giờ, dùng hàng ngày. Trẻ rất nhỏ có thể tương đối ít nhạy với mineralocorticoid, do đó cần liều cao hơn đối với trẻ em lớn tuổi và thiếu niên.

Tăng sản vòi tuyến thượng thận bẩm sinh mất muối: 0,1 - 0,2 mg/24 giờ.

Tương tác thuốc

Tránh phối hợp

Tránh dùng đồng thời fludrocortison với natalizumab, vắc xin sống.

Tăng tác dụng

Amphotericin B hoặc các thuốc lợi tiểu gây giảm K⁺ (benzothiadiazin, acid ethacrynic và furosemid) làm tăng tình trạng giảm K⁺ huyết, phải theo dõi K⁺ huyết định kỳ. Phải cung cấp K⁺ thêm nếu cần.

Các glycosid trợ tim digitalis: Giảm K⁺ huyết, dễ tăng độc tính của digitalis. Theo dõi K⁺ huyết và điện tâm đồ.

Các thuốc chống đông máu đường uống: Giảm thời gian prothrombin. Corticosteroid có thể gây loét dạ dày kèm xuất huyết. Loét có thể xuất huyết mà không có triệu chứng.

Estrogen làm tăng mức corticosteroid gắn vào globulin, do đó làm tăng phần gắn mất hoạt tính. Tác dụng này ít nhất được cân bằng bằng cách giảm chuyển hóa của corticosteroid. Khi bắt đầu liệu pháp estrogen, liều corticosteroid có thể phải giảm và tăng lên khi ngừng estrogen.

Steroid đồng hóa (đặc biệt androgen alkyl hóa C-17 như oxymetholon, methandrostenolon, norethandrolon và các hợp chất tương tự) tăng khả năng gây phù. Phải thận trọng khi dùng các thuốc đó cùng nhau, đặc biệt ở người bệnh bị bệnh gan hoặc tim.

Giảm tác dụng:

Với barbiturat, phenytoin, rifampicin: Làm giảm hiệu lực của corticoid do tăng chuyển hóa ở gan. Hậu quả nghiêm trọng ở người bị bệnh Addison và ghép thận, cần tăng liều corticoid.

Các vắc xin: Gây nguy cơ bệnh lan rộng, nguy cơ tăng cao ở người

đã bị suy giảm miễn dịch do một bệnh tiềm ẩn. Corticosteroid làm mất khả năng tạo kháng thể. Không được dùng vắc xin sống.

Với các thuốc chống đái tháo đường (insulin, sulfamid hạ glucose huyết...) làm tăng glucose huyết, đôi khi gây nhiễm ceton huyết (dùng corticoid làm giảm dung nạp glucid). Cần theo dõi lượng đường - ceton huyết và nước tiểu, điều chỉnh liều thuốc đái tháo đường.

Với các salicylat: Corticosteroid làm giảm nồng độ salicylat trong máu do tăng đào thải. Khi giảm liều corticosteroid ở người bệnh đang dùng aspirin, có thể làm tăng nồng độ salicylat huyết thanh gây khả năng nhiễm độc salicylat. Cả corticoid và aspirin đều có thể gây loét dạ dày. Kết hợp hai thuốc làm tăng nguy cơ này.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng dưới 25 °C.

Quá liều và xử trí

Quá liều rất hay xảy ra trong các trường hợp sử dụng fludrocortison ngoài các trường hợp điều trị thay thế.

Tăng huyết áp, phù, giảm kali huyết, tăng cân quá mức, tim to là những dấu hiệu của quá liều. Nên ngừng thuốc, các triệu chứng thường hết sau một vài ngày, sau đó dùng liều thấp. Nếu có biểu hiện nhão cơ do mất nhiều K⁺, nên cung cấp kali. Kiểm tra thường xuyên huyết áp, điện giải, có thể ngăn chặn sự quá liều.

Thông tin qui chế

Fludrocortison có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

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

FLUMAZENIL

Tên chung quốc tế: Flumazenil.

Mã ATC: V03AB25.

Loại thuốc: Chất đối kháng benzodiazepin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Ống tiêm: 500 microgam/5 ml, 1 000 microgam/10 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Flumazenil là một imidazobenzodiazepin. Đây là chất đối kháng benzodiazepin tác dụng cạnh tranh trên hệ TKTW tại thụ thể benzodiazepin. Flumazenil chặn tác dụng của các chất chủ vận trên thụ thể benzodiazepin như cyclopyrolon và triazolopiridazin.

Tuy nhiên, flumazenil không tác động đến tác dụng của những chất không có ái lực với thụ thể benzodiazepin và vì thế flumazenil không tác động đến các barbiturat, ethanol, meprobamat, các chất tương tự GABA hoặc các chủ vận trên thụ thể adenosin.

Sau khi tiêm truyền flumazenil trong vòng 30 - 60 giây, tác dụng giảm đau và gây ngủ của benzodiazepin bị mất đi nhanh chóng.

Tác dụng đối kháng benzodiazepin mất đi trong vòng 1 - 3 giờ, tùy thuộc vào liều và nửa đời đào thải của benzodiazepin đã được dùng.

Dược động học

Sau khi tiêm tĩnh mạch, nồng độ huyết tương của flumazenil đi theo mô hình được động học hai giai đoạn với nửa đời phân bố ban đầu đối kháng là 7 - 10 phút và nửa đời cuối là 41 - 79 phút. Nồng độ đỉnh của flumazenil tỷ lệ với liều dùng có thể tích phân bố biểu kiến là 0,5 lít/kg. Sau tái phân bố, thể tích phân bố biểu kiến biến thiên từ 0,63 đến 1,60 lít/kg. Thuốc liên kết với protein huyết tương xấp xỉ 50% và tỷ lệ flumazenil trong máu/huyết tương ở người từ 0,8 đến 1,3, thuốc không ưu tiên phân bố vào trong hồng cầu.

Flumazenil bị chuyển hóa mạnh ở gan thành các acid carboxylic không còn hoạt tính, sau đó được thải trừ nhanh qua đường nước tiểu ở dạng acid tự do de-ethylat và dạng liên kết glucuronid, chỉ dưới 1% liều sử dụng thải trừ không biến đổi qua nước tiểu trong các nghiên cứu dược động học trên người tình nguyện, độ thanh thải toàn bộ biến thiên từ 0,7 tới 1,3 lít/giờ/kg. Độ thanh thải flumazenil xảy ra chủ yếu do chuyển hóa ở gan và phụ thuộc vào dòng máu qua gan, trên bệnh nhân suy gan, độ thanh thải của flumazenil sẽ giảm, dẫn đến kéo dài nửa đời thải trừ của thuốc.

Chỉ định

Làm mất tác dụng của benzodiazepin trên hệ TKTW trong gây mê và hồi sức cấp cứu.

Trong trường hợp hôn mê, dùng để xác định hay loại trừ nguyên nhân nhiễm độc do benzodiazepin.

Điều trị nhiễm độc benzodiazepin, nếu nặng cần phải đặt nội khí quản và hỗ trợ hô hấp.

Dùng cho những người bệnh đặc biệt nhạy cảm với benzodiazepin, như trẻ nhỏ và người cao tuổi.

Chống chỉ định

Trường hợp mẫn cảm với flumazenil hoặc benzodiazepin.

Người bệnh đã dùng benzodiazepin để kiểm soát tình trạng đe dọa tính mạng (ví dụ: kiểm soát tăng áp lực nội sọ và trạng thái động kinh).

Người bệnh có dấu hiệu quá liều nghiêm trọng của thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Thận trọng

Người bệnh có chấn thương sọ não cần thận trọng nguy cơ tăng áp lực nội sọ.

Trường hợp nhiễm độc hỗn hợp, đôi khi có thể nguy hiểm khi làm mất tác dụng của benzodiazepin. Ví dụ trường hợp ngộ độc khi có nguy cơ gây coen động kinh (thuốc chống trầm cảm ba vòng), hoặc khi loạn nhịp tim nặng (cloral hydrat) hoặc trường hợp benzodiazepin là thuốc giải độc (nhiễm độc cloroquin).

Vì flumazenil có thời gian tác dụng ngắn và có thể cần dùng liều nhắc lại, nên phải theo dõi chặt chẽ người bệnh cho đến khi hết mọi tác dụng lên TKTW của benzodiazepin.

Sự mất đi nhanh chóng tác dụng an thần của benzodiazepin có thể làm tăng áp lực nội sọ ở những người bệnh tồn thương nặng ở đầu. Thuốc chủ vận benzodiazepin có tiềm năng gây phụ thuộc thuốc khi dùng kéo dài. Các triệu chứng như trầm cảm, hồi hộp, mất ngủ tái phát, kích thích, ra mồ hôi và ỉa chảy có thể tăng lên sau khi cắt đột ngột chất chủ vận benzodiazepin ở người bệnh đã được điều trị trong thời gian dài. Tiêm nhanh flumazenil cho những người bệnh này cũng có thể gây nên những triệu chứng cai thuốc như vậy và cần phải tránh.

Không được dùng flumazenil để làm mất hiệu lực gây mê cho đến khi tác dụng chẹn thần kinh - cơ đã hết.

Ở những người bệnh nguy cơ cao, cần phải cân nhắc giữa lợi thế làm mất tác dụng trầm cảm trên hệ TKTW của benzodiazepin với mặt hạn chế làm người bệnh tỉnh lại nhanh.

Liều dùng của flumazenil phải được điều chỉnh theo nhu cầu của từng người bệnh, tùy theo tình trạng lo âu trước phẫu thuật hoặc có tiền sử bị chứng lo âu mạn tính hay từng đợt. Ở những người bệnh bị chứng lo âu, đặc biệt những người có bệnh mạch vành, tốt nhất là duy trì một mức độ an thần suốt trong thời kỳ đầu hậu phẫu hơn là để cho người bệnh dậy hoàn toàn.

Cần lưu ý đến trường hợp đau sau phẫu thuật. Sau các phẫu thuật lớn, tốt nhất là duy trì người bệnh ở tình trạng an thần vừa phải.

Những người bệnh dùng flumazenil để làm mất hiệu lực an thần của benzodiazepin không được lái xe, vận hành máy móc hay

không được tham gia vào bất kỳ hoạt động thể lực hay tinh thần nào ít nhất trong vòng 24 giờ sau khi dùng thuốc vì hiệu lực của benzodiazepin có thể xuất hiện trở lại.

Thời kỳ mang thai

Giống như các hợp chất benzodiazepin khác, flumazenil qua nhau thai nhưng với lượng nhỏ. Nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc không có khả năng gây quái thai. Dù sao, phụ nữ mang thai trong những tháng đầu chi nên dùng thuốc khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Flumazenil bài tiết vào sữa mẹ, tuy vậy, không chống chỉ định sử dụng cấp cứu flumazenil trong thời gian cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Buồn nôn, nôn, mờ mắt, đau đầu.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Ban, đánh trống ngực.

Chóng mặt, lo âu, hoảng sợ, kích động, co giật.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Nỗi mày đay.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Bất kỳ ADR nào do flumazenil thường hết đi nhanh, không cần điều trị đặc hiệu.

Tiêm nhanh hoặc quá liều flumazenil có thể gây triệu chứng cai thuốc của benzodiazepin như: Cơn lo âu, nhịp tim nhanh, choáng váng, vã mồ hôi ở những người bệnh đã điều trị benzodiazepin thời gian dài. Những triệu chứng này có thể điều trị bằng tiêm tĩnh mạch chậm diazepam hoặc midazolam.

Liều lượng và cách dùng

Làm mất tác dụng giảm ý thức hay trong gây mê:

Để làm mất tác dụng an thần của benzodiazepin dùng trong giảm ý thức hay gây mê, liều khởi đầu của flumazenil là 0,2 mg (2 ml), tiêm tĩnh mạch trong khoảng 15 giây. Nếu ý thức chưa trở lại như mong muốn, sau 45 giây có thể tiêm thêm 0,2 mg (2 ml) và nếu cần cứ 60 giây lại tiêm (tối đa 4 lần tiêm thêm) cho đến tổng liều tối đa là 1 mg (10 ml). Liều lượng tùy theo đáp ứng từng người bệnh (đa số đáp ứng với liều từ 0,6 - 1 mg).

Trong trường hợp tái xuất hiện tác dụng an thần, có thể nhắc lại liều trên (nghĩa là tối đa 1 mg chia thành các liều 0,2 mg cách nhau ít nhất 1 phút) với khoảng cách 20 phút, cho tới tối đa 3 mg trong khoảng thời gian 1 giờ.

Nên tiêm flumazenil với lượng nhỏ nhiều lần (không tiêm 1 lần liều lớn) để kiểm soát được hiện tượng hồi tỉnh như mong muốn và hạn chế ít nhất ADR.

Xử trí nghi ngờ quá liều benzodiazepin:

Khi đã biết rõ hoặc còn nghi ngờ quá liều benzodiazepin, dùng liều khởi đầu flumazenil là 0,2 mg (2 ml) tiêm tĩnh mạch trong 30 giây. Nếu mức độ ý thức chưa được như mong muốn, 30 giây sau tiêm thêm 1 liều 0,3 mg (3 ml) trong 30 giây. Có thể tiêm thêm các liều 0,5 mg (5 ml) trong 30 giây, mỗi phút một lần, tổng liều có thể tối 3 mg.

Không được tiêm nhanh flumazenil. Người bệnh phải được đảm bảo thông khí và có đường tĩnh mạch trước khi dùng thuốc và nên cho người bệnh tỉnh lại dần dần.

Hầu hết người bệnh dùng quá liều benzodiazepin đáp ứng với tổng liều 1 - 3 mg flumazenil và những liều trên 3 mg không chắc đã cho thêm tác dụng. Rất ít người bệnh đáp ứng kém với liều 3 mg, có thể cần phải tăng thêm liều tối đa 5 mg (tiêm chậm, cách dùng như nêu ở trên).

Nếu người bệnh vẫn không đáp ứng sau 5 phút sau khi đã tiêm tới tổng liều 5 mg flumazenil, thì nguyên nhân chính gây ngủ rất có thể

không phải là do benzodiazepin và có tiêm thêm flumazenil chắc cũng không có hiệu quả.

Trong trường hợp tái xuất hiện tác dụng an thần, có thể dùng những liều nhắc lại cách 20 phút/1 lần nếu cần, nhưng không quá 1 mg/lần (tốc độ 0,5 mg/phút) và không quá 3 mg trong một giờ.

Liều ở người suy thận hoặc gan: Không cần thiết điều chỉnh liều ở người suy thận. Tuy nhiên, thuốc chuyển hóa chủ yếu ở gan, nên cần thận hiệu chỉnh liều ở người có tổn thương gan.

Liều ở trẻ em: Đã làm mất tác dụng an thần của benzodiazepin dùng trong giảm ý thức hay gây mê, liều khởi đầu của flumazenil ở trẻ em trên 1 tuổi là 0,01 mg/kg (tối đa 0,2 mg), tiêm tĩnh mạch trong 15 giây. Nếu ý thức chưa trở lại như mong muốn, sau 45 giây có thể tiêm thêm 0,01 mg/kg và nếu cần cách 60 giây lại tiêm (tối đa 4 lần tiêm thêm) cho đến tổng liều tối đa là 0,05 mg/kg (hay 1 mg). Chú ý trẻ nhỏ đặc biệt nhạy cảm với thuốc này.

Liều ở người cao tuổi: Chưa xác định được liều ở người cao tuổi, nhưng cần nhớ là những người cao tuổi đặc biệt nhạy cảm với thuốc này.

Tương tác thuốc

Flumazenil ức chế tác dụng trên hệ TKTW của benzodiazepin bằng tương tác cạnh tranh ở thụ thể. Tác dụng của các chất không thuộc nhóm benzodiazepin, nhưng tác động qua thụ thể benzodiazepin như zopiclon cũng vẫn bị flumazenil ức chế. Tuy nhiên, flumazenil không có hiệu lực khi mất ý thức do các loại thuốc khác.

Chưa thấy có những tương tác với các thuốc ức chế hệ TKTW khác. Tuy nhiên, vẫn cần rất thận trọng khi dùng flumazenil trong trường hợp quá liều do chủ định vì tác dụng độc của thuốc hướng thần khác (đặc biệt loại thuốc chống trầm cảm ba vòng) dùng đồng thời có thể tăng lên khi tác dụng của benzodiazepin giảm xuống.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C.

Pha loãng:

Có thể hòa loãng dung dịch tiêm flumazenil với các dịch truyền natri clorid 0,45% và dextrose 2,5% hoặc 5%. Dung dịch đã pha phải được dùng trong vòng 24 giờ.

Không được trộn lẫn hoặc pha loãng với các dung dịch khác.

Quá liều và xử trí

Tiêm flumazenil liều quá cao và/hoặc quá nhanh có thể gây triệu chứng cai thuốc benzodiazepin ở người đang điều trị bằng benzodiazepin dài ngày như có các cơn lo âu, nhịp tim nhanh, chóng mặt và vã mồ hôi. Các triệu chứng này có thể điều trị bằng diazepam hoặc midazolam tiêm tĩnh mạch chậm.

Ngay cả khi tiêm tĩnh mạch flumazenil với liều 100 mg, không thấy có triệu chứng quá liều nào có thể quy cho flumazenil.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Anexate; Flumazenil Kabi; Flumazenil-hameln.

FLUNARIZIN

Tên chung quốc tế: Flunarizine

Mã ATC: N07CA03

Loại thuốc: Thuốc chẹn kênh calci.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang chứa flunarizin dạng hydroclorid: 5 mg flunarizin tương đương với 5,9 mg flunarizin hydroclorid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Flunarizin là thuốc có hoạt tính chẹn kênh calci, kháng histamin và an thần. Thuốc ngăn chặn sự quá tải calci ở tế bào, bằng cách làm giảm calci tràn vào quá mức qua màng tế bào. Flunarizin không tác động trên sự co bóp cơ tim, không ức chế nút xoang nhĩ hoặc nhĩ thất, không làm tăng tần số tim, không có tác dụng chống tăng huyết áp.

Dược động học

Hấp thu: Flunarizin được hấp thu qua đường tiêu hoá < 80%, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 2 đến 4 giờ sau khi uống và đạt trạng thái ổn định ở tuần thứ 5 - 6. Trong điều kiện độ acid dịch vị dạ dày giảm, sinh khả dụng của flunarizin có thể thấp hơn. Phân bố: Flunarizin gắn với protein huyết tương > 99%. Thể tích phân bố lớn, khoảng 78 lít/kg ở những người khoẻ mạnh và khoảng 207 lít/kg ở những bệnh nhân động kinh, có mức độ phân bố cao ngoài mạch. Thuốc nhanh chóng qua hàng rào máu - não, nồng độ thuốc ở não gấp khoảng 10 lần so với nồng độ trong huyết tương.

Chuyển hoá: Flunarizin được chuyển hoá qua gan thành ít nhất 15 chất chuyển hoá. Đường chuyển hoá chính là qua CYP 2D6. Thải trừ: Flunarizin được thải trừ chủ yếu qua phân theo đường mật dưới dạng thuốc gốc và các chất chuyển hoá. Sau khi uống 24 - 48 giờ, có khoảng 3 - 5% liều được thải trừ qua phân dưới dạng thuốc gốc và các chất chuyển hoá, và < 1% được bài tiết qua đường tiết niệu. Nửa đời thải trừ thay đổi nhiều từ 5 - 15 giờ ở hầu hết các bệnh nhân sau khi dùng liều đơn. Ở một số người, nồng độ trong huyết tương của flunarizin có thể đo được (> 0,5 nanogam/ml) trong thời gian kéo dài (cho đến 30 ngày), điều này có thể do sự phóng thích thuốc từ các mô khác.

Dùng liều nhắc lại:

Nồng độ trong huyết tương của flunarizin đạt được trạng thái ổn định sau khoảng 8 tuần dùng liều nhắc lại, một lần mỗi ngày và khoảng 3 lần cao hơn so với liều đơn.

Chỉ định

Dự phòng chứng đau nửa đầu.

Điều trị triệu chứng chóng mặt tiền đình do rối loạn chức năng hệ thống tiền đình.

Chống chỉ định

Không dùng flunarizin ở bệnh nhân có tiền sử trầm cảm hoặc triệu chứng Parkinson hoặc các rối loạn ngoại tháp khác.

Thận trọng

Điều trị với flunarizin có thể làm tăng triệu chứng trầm cảm, ngoại tháp và làm bộc phát hội chứng Parkinson, đặc biệt ở những bệnh nhân dễ có nguy cơ như người cao tuổi. Do vậy, nên dùng thận trọng ở những bệnh nhân này.

Trong một số trường hợp hiếm, sự mệt mỏi có thể tăng lên trong khi điều trị với flunarizin. Trong trường hợp này, nên ngừng điều trị. Không được vượt quá liều quy định. Bệnh nhân phải được khám đều đặn theo định kỳ, đặc biệt trong giai đoạn điều trị duy trì, để có thể phát hiện sớm triệu chứng ngoại tháp hay trầm cảm và ngừng điều trị. Nếu trong điều trị duy trì không đạt hiệu quả thì ngừng điều trị.

Vì buồn ngủ có thể xảy ra, đặc biệt lúc bắt đầu điều trị nên phải thận trọng trong các hoạt động như lái xe hoặc vận hành máy móc.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu xác nhận sự an toàn của flunarizin khi dùng trên phụ nữ mang thai. Do đó không sử dụng thuốc này trên phụ nữ mang thai, trừ khi lợi ích vượt trội so với khả năng nguy cơ cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Không biết flunarizin có phân bố vào sữa người hay không. Nên

cân nhắc hoặc tránh sử dụng thuốc trong thời gian cho con bú hoặc dùng thuốc và ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

TKTW: Buồn ngủ, mệt mỏi.

Tiêu hóa: Tăng ngon miệng, tăng cân.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

TKTW: Triệu chứng ngoại tháp (vận động chậm, cứng đơ, ngồi nằm không yên, loạn vận động, run), trầm cảm.

Tiêu hóa: Khô miệng

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tiêu hóa: Buồn nôn, đau dạ dày

Khác: Tăng tiết sữa

Tần suất không xác định

TKTW: Lo lắng

Da: Phát ban

Cơ xương: Đau cơ

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi xảy ra các tác dụng không mong muốn, hãy ngừng dùng flunarizin, các triệu chứng sẽ khỏi hoàn toàn hoặc giảm bớt một phần. Hãy tiến hành việc điều trị triệu chứng và hỗ trợ nếu cần.

Liều lượng và cách dùng

Dụ phòng đau nửa đầu:

Liều khởi đầu: Uống vào buổi tối.

Bệnh nhân ≤ 65 tuổi: 10 mg (2 viên)/ngày

Bệnh nhân > 65 tuổi: 5 mg/ngày

Nếu trong giai đoạn điều trị này, xảy ra các triệu chứng trầm cảm, ngoại tháp, hoặc các tác dụng không mong muốn khác, nên ngừng điều trị. Nếu sau 2 tháng không có sự cải thiện đáng kể, bệnh nhân được xem như là không đáp ứng và nên ngừng điều trị.

Điều trị duy trì:

Nếu bệnh nhân đáp ứng tốt và nếu cần điều trị duy trì thì nên giảm liều xuống trong 5 ngày với liều hàng ngày như nhau và 2 ngày nghỉ mỗi tuần.

Nếu điều trị duy trì phòng ngừa thành công và dung nạp tốt thì có thể ngừng điều trị trong 6 tháng và chỉ bắt đầu điều trị lại nếu tái phát.

Chóng mặt:

Liều hàng ngày tương tự như dùng cho đau nửa đầu, nhưng điều trị khởi đầu chỉ kéo dài cho đến khi kiểm soát được triệu chứng, thường là dưới 2 tháng. Nếu không có sự cải thiện đáng kể sau 1 tháng đối với chóng mặt mạn tính, 2 tháng đối với chóng mặt tạm, bệnh nhân được xem là không đáp ứng và nên ngừng điều trị.

Liều lượng ở bệnh nhân suy gan:

Vì thuốc được chuyển hóa với mức độ lớn ở gan nên cần điều chỉnh liều lượng ở các bệnh nhân này. Liều khởi đầu: 5 mg/ngày, uống vào buổi tối.

Tương tác thuốc

Việc dùng đồng thời rượu, thuốc an thần và thuốc ngủ với flunarizin làm tăng tác dụng phụ buồn ngủ. Flunarizin không bị chống chỉ định ở bệnh nhân đang dùng thuốc chẹn beta.

Dược động học của flunarizin không bị ảnh hưởng bởi topiramat. Trạng thái dược động học ổn định của topiramat không bị ảnh hưởng bởi flunarizin.

Việc sử dụng lâu dài flunarizin không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương của phenytoin, carbamazepin, valproat hay phenobarbital. Nồng độ trong huyết tương của flunarizin thường thấp hơn một ít ở những bệnh nhân động kinh đang sử dụng các thuốc trị động kinh loại này so với những người khoẻ

mạnh dùng liều tương tự. Độ gắn kết với protein huyết tương của carbamazepin, valproat và phenytoin không bị ảnh hưởng khi dùng đồng thời flunarizin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở dưới 40 °C, tốt nhất là giữa 15 và 30 °C, trong lọ đậy nút chặt, kín hơi. Tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Dựa vào tính chất dược lý của thuốc, buồn ngủ và suy nhược có thể xảy ra. Có vài trường hợp quá liều cấp (liều cao đến 600 mg uống 1 lần) đã được báo cáo, đã quan sát thấy các triệu chứng: Buồn ngủ, nhịp tim nhanh, kích động.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Trong vòng 1 giờ sau khi uống quá liều, nên rửa dạ dày. Có thể dùng than hoạt nếu thấy thích hợp.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Azitocin 5; Beejenac; Beezan; Benetil-F; Cbimigraine; Cinarex 5; Dofluzol; Donarizine-5; Etnadin; Farcozol; Febira; Flubium; Flunavertig; Fluzine; Fluzinstad; Frego; Fudlezin; Furunas; Furunas cap; Hagizin; Hatrenol 5; Heabene; Hefunar; Hoselium; Lelocin 5; Mecitil; Metomol; Miganil 5; Migariz-5; Migazine-5; Migocap 10; Nariz 5; Newclen; Nilsu; Nomigrain; Osalium; Pintomen; Qanazin; Reinal; Ritectin; Sarariz; Sa-Ryum; Seonar; Seonar cap.; Serapid; Sibellum; Siberizin; Sibetab; Sibethepharm; Sibetinic; Sibeticnic; Tiloxen 5; Trinazin; Tymolpain; Upaforu; Vasotense-10; Vasotense-5; Headache; Youngilprizine; Zolfastel.

FLUOCINOLON ACETONID

Tên chung quốc tế: Fluocinolone acetonide.

Mã ATC: C05AA10; D07AC04; S01BA15; S02BA08.

Loại thuốc: Corticosteroid dùng tại chỗ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Kem, gel, thuốc mỡ, dung dịch dùng ngoài: 0,01%, 0,025%, 0,05%. Một số chế phẩm phối hợp fluocinolon acetonid với neomycin để điều trị các nhiễm khuẩn ngoài da.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Fluocinolon acetonid là một corticosteroid tổng hợp có hiệu lực từ thấp tới vừa, có nguyên tử fluor gắn vào nhân steroid. Cơ chế tác dụng của các corticosteroid dùng tại chỗ là do phối hợp 3 tính chất quan trọng: Chống viêm, chống ngứa và tác dụng co mạch. Tác dụng của thuốc ít nhất có phần là do liên kết với thụ thể steroid. Các corticosteroid làm giảm viêm bằng ổn định màng lysosom của bạch cầu, ức chế tập trung đại thực bào trong các vùng bị viêm, giảm sự bám dính của bạch cầu với nội mô mao mạch, giảm tính thấm thành mao mạch, giảm các thành phần bô thể, kháng tác dụng của histamin và giải phóng kinin từ chất nền, giảm sự tăng sinh các nguyên bào sợi, lắng đọng collagen và sau đó tạo thành sẹo ở mô. Các corticosteroid, đặc biệt là các corticosteroid có fluor có tác dụng chống hoạt động phân bào của nguyên bào sợi ở da và của biểu bì.

Tác dụng chống viêm của các corticosteroid có thể bị giảm nhanh khi dùng nhắc lại mặc dù chưa được biết rõ tầm quan trọng của tác dụng này trên lâm sàng.

Dược động học

Khi dùng tại chỗ các corticosteroid trên da bình thường còn nguyên vẹn, chỉ một lượng nhỏ thuốc tối được chân bì và sau đó vào hệ tuần hoàn chung. Tuy nhiên, hấp thu tăng lên đáng kể khi da bị mất lớp keratin, bị viêm hoặc/bị các bệnh khác ở hàng rào biểu bì (như vảy nến, eczema).

Tùy theo mức độ thâm, lượng thuốc bôi và tình trạng da ở chỗ bôi thuốc, thuốc được hấp thu nhiều hơn ở biu, hố nách, mi mắt, mặt và da đầu (khoảng 36%) và được hấp thu ít hơn ở cẳng tay, đầu gối, khuỷu tay, lòng bàn tay và gan bàn chân (khoảng 1%). Thậm chí sau khi rửa chỗ bôi thuốc, corticosteroid vẫn được hấp thu trong thời gian dài, có thể do thuốc được giữ lại ở lớp sừng.

Qua da, lượng thuốc được hấp thu sẽ phân bố vào da, cơ, gan, ruột và thận. Corticosteroid chuyển hóa bước đầu ở da, một lượng nhỏ được hấp thu vào hệ tuần hoàn và được chuyển hóa ở gan thành các chất không có tác dụng. Thuốc thái trừ qua thận chủ yếu dưới dạng glucuronid và sulfat, nhưng cũng có một lượng dưới dạng không liên hợp. Một lượng nhỏ các chất chuyển hóa thái trừ qua phân.

Chỉ định

Fluocinolon acetinid được dùng ngoài để điều trị các bệnh ngoài da khác nhau như:

Eczema: Eczema tiết bã, eczema hình đĩa, eczema dị ứng.

Viêm da: Viêm da dị ứng, viêm da tiếp xúc, viêm da thần kinh.

Vảy nến (ngoại trừ dạng vảy nến lan rộng).

Liken phẳng, luput ban đỏ hình đĩa.

Chống chỉ định

Tiền sử mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Trứng cá đỗ.

Nhiễm khuẩn ở da do vi khuẩn, nấm hoặc virus (Herpes, thủy đậu).

Hăm bẹn.

Thận trọng

Khi dùng fluocinolon acetinid trên mảng da rộng, không nên băng kín vì tăng nguy cơ nhiễm độc toàn thân.

Có thể gây suy vỏ tuyến thượng thận ở những người bệnh dùng lượng lớn thuốc và bôi trên diện rộng, dài ngày hoặc băng kín.

Những người bị vảy nến cần được theo dõi cẩn thận vì bệnh có thể nặng lên hoặc tạo vảy nến có mủ.

Thận trọng với người bệnh suy giảm chức năng tế bào T hoặc những người bệnh đang điều trị bằng thuốc suy giảm miễn dịch khác.

Dùng fluocinolon acetinid cho các vết thương nhiễm khuẩn mà không có thêm các kháng sinh điều trị thích hợp có thể làm cho nhiễm khuẩn bị lan rộng.

Không dùng nhô mắt vì có nguy cơ bị glôcôm gây ra bởi corticosteroid. Chế phẩm có thể chứa dầu lạc, thận trọng với người dị ứng lạc.

Đối với trẻ em

Trẻ em dễ bị suy giảm trực tuyến yên - dưới đồi - thượng thận và hội chứng Cushing hơn người lớn vì tỷ lệ diện tích bề mặt da/cân nặng lớn hơn. Biểu hiện của suy vỏ tuyến thượng thận bao gồm chậm lớn, không tăng cân. Do vậy, hạn chế dùng cho trẻ em và giữ ở liều tối thiểu cần thiết đủ đạt hiệu quả điều trị.

Thời kỳ mang thai

Khi cần thiết có thể dùng cho người mang thai, nên dùng với liều thấp nhất.

Thời kỳ cho con bú

Không nên bôi thuốc lên vú mẹ trước khi cho trẻ bú. Khi cần điều trị cho người cho con bú, bôi một lượng tối thiểu cần thiết và trong thời gian ngắn nhất.

Tác dụng không mong muốn(ADR)

Ít gặp tác dụng phụ khi dùng fluocinolon acetinid, nhưng cũng như các steroid dùng ngoài khác, thỉnh thoảng có gặp các phản ứng phụ như mẩn cảm hoặc kích ứng ở chỗ bôi thuốc.

Ít gặp, $1/1\ 000 < ADR < 1/100$

Da: Teo da, vết rạn, nhiễm khuẩn thứ phát, dát sần, trứng cá đỗ, viêm da mặt, quá mẫn.

Hiếm gặp, $ADR < 1/1\ 000$

Nội tiết: Suy vỏ tuyến thượng thận.

Da: Rậm lông, mẩn cảm.

Có nguy cơ tăng tác dụng phụ toàn thân và các phản ứng phụ tại chỗ nếu dùng thuốc thường xuyên, bôi trên diện rộng, hoặc dùng trong thời gian dài cũng như khi điều trị các vùng dễ bị hăm hoặc băng kín chỗ bôi thuốc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu có dấu hiệu suy vỏ tuyến thượng thận, nên ngừng dần dần thuốc, giảm số lần bôi thuốc hoặc thay bằng các corticosteroid khác tác dụng yếu hơn.

Ngừng thuốc nếu thấy kích ứng da hoặc viêm da tiếp xúc trong lúc điều trị.

Liều lượng và cách dùng

Bôi lên vùng da bị bệnh một lớp mỏng, 2 - 4 lần mỗi ngày, tùy thuộc vào tình trạng nặng hay nhẹ.

Khi cần băng kín, phải rửa sạch vùng da cần bôi thuốc, bôi thuốc rồi băng bằng một băng thích hợp, có thể dùng miếng gạc nóng, ấm. Không nên băng khi bôi thuốc cho trẻ em hoặc trên mặt.

Thuốc dạng kem đặc biệt thích hợp với bề mặt ấm hoặc rì nước và các góc hốc của cơ thể. Thuốc dạng mỡ thích hợp cho loại da khô, vết thương có vảy.

Viêm da dị ứng (atopic) ở người lớn: Fluocinolon acetinid tại chỗ 0,01%, ngày bôi 3 lần.

Viêm da dị ứng (atopic), nặng hoặc vừa ở trẻ em 2 tuổi trở lên: Dầu fluocinolon acetinid tại chỗ 0,01% ngày bôi 2 lần vào vùng bị bệnh, không dùng quá 4 tuần.

Vảy nến da đầu người lớn: Bôi một lớp mỏng dầu fluocinolon acetinid tại chỗ 0,01% vào tóc ướt và da đầu, xoa kỹ và đội mũ tắm do nhà sản xuất cung cấp, để qua đêm hoặc ít nhất 4 giờ sau đó gội sạch.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong đồ đựng kín, nơi khô ráo, ở 15 - 30 °C.

Thông tin quy chế

Fluocinolon acetinid 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

Flucort; Fluocinolon; Fluopas; Fluvitar; Fresma; Hatafluna; New F; Traphalucin.

FLUOROMETHOLON

Tên chung quốc tế: Fluorometholone.

Mã ATC: C05AA06; D07AB06; D07XB04; D10AA01; S01BA07; S01CB05.

Loại thuốc: Corticosteroid, dùng cho mắt.

Dạng thuốc và hàm lượng

Fluorometholon, dùng cho mắt: Dịch treo 0,1%; 0,25%; thuốc mỡ 0,1%. Fluorometholon acetat, dùng cho mắt: Dịch treo 0,1%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Fluorometholon là một corticosteroid tổng hợp có gắn fluor cũng có cấu trúc liên quan đến progesteron. Fluorometholon được dùng với hoạt tính glucocorticoid. Giống như các corticosteroid có hoạt tính chống viêm, fluorometholon ức chế phospholipase A₂, do đó ức chế sản xuất eicosanoid và ức chế các hiện tượng viêm do các loại bạch cầu (bám dính biểu mô, di chuyển bạch cầu, hóa ứng động, thực bào...). Fluorometholon ức chế đáp ứng miễn dịch và hai sản phẩm chính của viêm, prostaglandin và leukotriene.

Dùng lâu dài các chế phẩm chứa corticosteroid đã gây tăng nhãn áp và làm giảm thị lực (trong một nghiên cứu nhỏ, thời gian trung bình dịch treo fluorometholon gây tăng nhãn áp dài hơn đáng kể so với dexamethason phosphate; tuy nhiên, mức tăng nhãn áp cuối cùng tương đương nhau đối với 2 thuốc. Một số nhỏ người bệnh tăng nhãn áp trong vòng 3 - 7 ngày).

Dược động học

Fluorometholon hấp thu vào thủy dịch, giác mạc, đồng tử và thể mi. Nếu nhỏ thuốc nhiều lần, thuốc hấp thu vào toàn thân đáng kể.

Chỉ định

Dị ứng và viêm ở mắt: (điều trị ngắn ngày) viêm bờ mi, viêm kết mạc, viêm giác mạc, viêm cung mạc, viêm thượng cung mạc, viêm móng mắt - thể mi, viêm màng mạch nho, viêm sau mổ...

Chống chỉ định

Tiền sử quá mẫn với bất cứ thành phần nào của thuốc này. Nhiễm khuẩn, virus, nấm ở mắt chưa kiểm soát được bằng điều trị như tổn thương ở giác mạc, kết mạc.

Thận trọng

Nhỏ mắt liều cao/hoặc kéo dài fluorometholon làm tăng nguy cơ biến chứng mắt và có thể gây ra các ADR toàn thân. Nếu phản ứng viêm không giảm trong một thời gian hợp lý, nên ngừng và thay điều trị.

Dùng corticosteroid tại chỗ có thể làm giảm bài tiết cortisol trong nước tiểu cũng như làm giảm nồng độ trong huyết tương. Corticoid làm trẻ em chậm lớn, đặc biệt khi dùng liều cao và kéo dài.

Dùng corticosteroid nhỏ mắt kéo dài có thể gây tăng nhãn áp và/hoặc glôcôm kèm theo tổn thương dây thần kinh thị giác, giảm thị lực, tạo đục thủy tinh thể dưới bao sau. Khi dùng corticoid nhỏ mắt, phải kiểm tra thường xuyên nhãn áp.

Các thuốc corticoid có thể che đậy nhiễm khuẩn hoặc làm nặng thêm nhiễm khuẩn đã có. Phải dùng kháng sinh thích hợp để tránh bội nhiễm. Sau khi điều trị kéo dài với corticoid ở mắt, phải kiểm tra kĩ nhiễm nấm dai dẳng giác mạc. Dùng thận trọng và duy nhất phối hợp với liệu pháp kháng virus để điều trị viêm giác mạc chất đệm hoặc viêm màng mạch nho do *Herpes simplex*; cần thiết phải khám định kỳ bằng đèn khe.

Không ngừng điều trị sớm vì có thể gây ra một đợt viêm mới nếu ngừng đột ngột khi đang dùng liều cao.

Trong khi điều trị, không nên mang kính sát tròng (cứng hay dẻo).

Thời kỳ mang thai

Độ an toàn của thuốc này trong thời kỳ mang thai chưa được xác định. Tránh dùng fluorometholon kéo dài hoặc thường xuyên cho phụ nữ mang thai hoặc có khả năng mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Dùng thận trọng đối với người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Mắt: Kích ứng, sung huyết, rối loạn thị giác nhất thời sau khi nhỏ thuốc.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Nhiễm khuẩn: Mắt (nặng lên hoặc thứ phát).

Miễn dịch: Dị ứng.

Thần kinh: Thay đổi thị trường (liên quan đến glôcôm).

Mắt: Đục thủy tinh thể dưới bao, glôcôm, giảm thị lực, ngứa mắt.

Toàn thân: Chậm lợn.

Rất hiếm gặp

Mắt: Thủng giác mạc.

ADR khi đang nghiên cứu:

Tăng nhãn áp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR phần lớn đều nhẹ. Phải theo dõi sát nhiễm khuẩn ở mắt, nhãn áp và tránh dùng thuốc kéo dài.

Liều lượng và cách dùng

Cần thận trọng tránh nhiễm bẩn đầu ống nhỏ giọt chứa dịch treo hoặc ống thuốc bôi dẻo.

Có thể nhỏ 1 giọt dịch treo nhỏ mắt chứa 0,1% hoặc 0,25% fluorometholon vào túi kết mạc của mắt bị bệnh, mỗi ngày 2 - 4 lần; hoặc có thể bôi 1,3 cm thuốc bôi dẻo chứa 0,1% fluorometholon vào túi kết mạc của mắt bị bệnh, mỗi ngày 1 - 3 lần. Trong 24 - 48 giờ đầu điều trị với dịch treo hoặc thuốc bôi dẻo chứa 0,1% fluorometholon, có thể tăng liều tới mỗi lần 1 giọt dịch treo hoặc 1,3 cm thuốc bôi dẻo, cứ cách 4 giờ một lần. Nếu không có sự cải thiện trong vòng vài ngày, hãy ngừng thuốc và bắt đầu áp dụng liệu pháp khác.

Thời gian điều trị phụ thuộc vào loại bệnh và mức độ nghiêm trọng của bệnh, và có thể xê dịch từ vài ngày đến vài tuần; tránh điều trị trong thời gian dài. Khi ngừng thuốc, phải giảm dần liều lượng để tránh sự tăng nặng của bệnh.

Khi dùng fluorometholon acetate, có thể nhỏ 1 đến 2 giọt dịch treo nhỏ mắt 0,1% vào túi kết mạc, mỗi ngày 4 lần. Trong 24 - 48 giờ đầu điều trị, có thể tăng liều tới mỗi lần 2 giọt, cứ cách 2 giờ 1 lần. Nếu không có sự cải thiện sau 2 tuần, bệnh nhân phải xin ý kiến thầy thuốc. Không được ngừng sớm việc điều trị với fluorometholon acetate.

Ban đầu, bệnh nhân được kê đơn 20 ml hoặc ít hơn dịch treo hoặc 8 g hoặc ít hơn thuốc bôi dẻo, và được bác sĩ khám bệnh lại trước khi kê đơn thêm.

Tương tác thuốc

Trong trường hợp dùng thêm các chế phẩm nhỏ mắt khác, chờ 15 phút giữa các lần nhỏ các thuốc. Chưa có nghiên cứu tương tác thuốc nào được thực hiện.

Độ ổn định và bảo quản

Dịch treo nhỏ mắt fluorometholon được bảo quản trong lọ kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ giữa 15 - 30 °C; không được để đóng băng. Dịch treo nhỏ mắt fluorometholon acetate được bảo quản trong lọ kín ở 2 - 27 °C; không được để đóng băng.

Thông tin quy chế

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

Tên thương mại

Eporon; Flarex; FML Liquifilm; Fulleyelone; Hanlimfumeron; Hanluro; Philtolon; Uniflurone.

FLUOROURACIL

Tên chung quốc tế: Fluorouracil.

Mã ATC: L01BC02.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, loại chống chuyển hóa.

Dạng thuốc và hàm lượng

Ông tiêm: 250 mg/10 ml; lọ tiêm: 500 mg/10 ml; lọ tiêm lượng lớn nhiều liều: 2,5 g/100 ml.

Viên nang: 250 mg.

Kem dùng ngoài: 1%, 5%;

Dung dịch dùng ngoài: 1%, 2%, 5%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Fluorouracil là thuốc chống chuyển hóa pyrimidin có fluor. Khi fluorouracil chuyển hóa theo con đường đồng hóa, thuốc phong bế phản ứng methyl hóa acid deoxyuridylic thành acid thymidilic. Do đó fluorouracil cản trở sự tổng hợp acid deoxyribonucleic (DNA) và ức chế ở mức độ kém hơn sự tạo thành acid ribonucleic (RNA). Vì DNA và RNA cần thiết cho sự phân chia và phát triển tế bào, mà fluorouracil lại gây ra thiếu thymin, nên làm cho sự phát triển mệt cân bằng và tế bào bị chết. Hiệu quả thiếu hụt DNA và RNA càng rõ nét ở các tế bào phát triển nhanh và tốc độ fluorouracil thâm nhập vào tế bào càng nhanh. Fluorouracil tác động đặc hiệu lên pha S của chu kỳ phân bào.

Dược động học:

Fluorouracil thường dùng tiêm tĩnh mạch và có nửa đời chuyển hóa ngắn. Mặc dù thuốc vẫn có hoạt tính khi uống, nhưng khả dụng sinh học không ổn định.

Sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc phân bố vào các khối u, niêm mạc tiêu hóa, tuy xương, gan và các mô khác của cơ thể. Mặc dù ít tan trong mỡ nhưng fluorouracil dễ dàng thẩm qua hàng rào máu - não và phân bố vào dịch não tủy, và mô não. Nồng độ của thuốc hoặc của các chất chuyển hóa của thuốc trong khối u cao hơn ở các mô xung quanh hoặc mô bình thường. Trong một số khối u, thuốc tồn tại lâu hơn so với ở mô lành.

Nửa đời thải trừ trung bình khỏi huyết tương của thuốc tiêm tĩnh mạch vào khoảng 16 phút (từ 8 đến 20 phút) và phụ thuộc vào liều dùng. Không còn thấy thuốc ở dạng nguyên vẹn trong huyết tương sau khi tiêm tĩnh mạch được 3 giờ.

7 - 20% thuốc thải trừ ở dạng không biến đổi qua nước tiểu sau 6 giờ, trong số này tới hơn 90% thải trừ ngay giờ đầu. Phần còn lại bị chuyển hóa ở gan tạo ra các chất giáng hóa (carbon dioxide, urê, alpha-fluoro-beta-alanin) không có hoạt tính. Các chất này cũng được bài xuất qua nước tiểu sau 3 - 4 giờ.

Khi dùng tại chỗ, khoảng 6% lượng thuốc được hấp thu nhưng không đủ gây tác dụng toàn thân. Thuốc có tác dụng mạnh lên các tế bào đang tăng sinh nhanh. Sự đáp ứng điều trị bắt đầu là ban đỏ, tạo mụn nước, trót da, loét nồng, hoại tử và cuối cùng tái tạo lại biểu mô.

Chỉ định

Adenocarcinom (ung thư biểu mô tuyến) óng tiêu hóa đại tràng, trực tràng,

Ung thư vú.

Ung thư đầu, cổ, gan, tụy

Carcinom (ung thư biểu mô) buồng trứng, cổ tử cung, bàng quang, gan và tụy.

Dùng ngoài da: Điều trị tổn thương da nồng ác tính và tiền ác tính; dày sừng tuổi già; dày sừng quang hóa; u sừng gai; bệnh Bowen; carcinom nồng tế bào đáy. Carcinom tế bào đáy và tế bào vảy xuyên sâu thường không đáp ứng với liệu pháp fluorouracil.

Thuốc chỉ được dùng tạm thời khi không có phương pháp điều trị nào khác.

Chống chỉ định

Dị ứng với thuốc hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Người bị suy dinh dưỡng.

Người bị suy tủy; bạch cầu $\leq 5\ 000/\text{mm}^3$, tiểu cầu $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$.

Người bị nhiễm khuẩn nặng.

Người bị phẫu thuật lớn trong tháng trước đó.

Người bị thiếu hụt enzym dihydroxypyrimidin dehydrogenase (DPD).

Phụ nữ mang thai hoặc đang cho con bú.

Thận trọng

Fluorouracil là thuốc có độc tính cao, chỉ số điều trị rất thấp. Thuốc có độc tính cao với máu, gây chảy máu đường tiêu hóa, thậm chí tử vong. Thuốc chỉ được dùng dưới sự theo dõi chặt chẽ của thầy thuốc có kinh nghiệm sử dụng hóa trị liệu chữa ung thư và các chất chống chuyển hóa. Người bệnh cần nằm viện, ít nhất trong đợt điều trị đầu tiên. Cần báo cho người bệnh biết về tác dụng độc hại có thể xảy ra, đặc biệt là các biểu hiện ở miệng.

Nếu xảy ra nôn không khắc phục được, phải ngừng thuốc ngay. Hàng ngày phải hỏi người bệnh và khám miệng để phát hiện sớm viêm miệng. Nếu có các biểu hiện viêm miệng như đỏ niêm mạc miệng, loét trong miệng, hoặc các biểu hiện viêm họng thực quản như đau cổ, khó nuốt, cần phải ngừng thuốc. Nếu xuất hiện ia chảy, loét hoặc chảy máu dạ dày hoặc xuất huyết ở bất cứ nơi nào, đều phải ngừng thuốc ngay.

Do leucovorin làm tăng độc tính của thuốc, nên khi phối hợp leucovorin với fluorouracil cần hết sức thận trọng với người cao tuổi và người bệnh suy nhược vì những đối tượng này rất nhạy cảm với độc tính của fluorouracil.

Cần kiểm bạch cầu trước mỗi lần dùng fluorouracil. Nếu lượng bạch cầu giảm nhanh hoặc dưới $3\ 500/\text{mm}^3$ hoặc nếu số lượng tiểu cầu dưới $100\ 000/\text{mm}^3$ phải ngừng dùng thuốc. Nếu số lượng bạch cầu dưới $2\ 000/\text{mm}^3$, người bệnh phải được cách ly và cần có các biện pháp thích hợp để ngăn chặn nhiễm khuẩn.

Người bệnh suy dinh dưỡng, suy tủy xương do các đợt điều trị trước hoặc bị thâm nhiễm các tế bào ác tính, càng có thể dễ bị ngộ độc nặng với fluorouracil. Cần dùng hết sức thận trọng cho người bệnh đã xạ trị liều cao, nhất là ở vùng chậu, hoặc đã dùng các tác nhân alkyl hóa, và các người bệnh suy gan, thận, đặc biệt là những người đã có di căn rộng vào cả tuy xương.

Giảm liều ở người bị suy gan hoặc suy thận.

Độc tính của thuốc tăng ở người bị thiếu hụt DPD do di truyền, ngay cả khi dùng thuốc bôi. Phải ngừng thuốc nếu có triệu chứng do thiếu DPD.

Thuốc bôi ngoài phải rất cẩn thận ở vùng gần mắt, mũi, mồm. Có thể gây ngộ độc toàn thân khi bôi ở vùng loét rộng. Không được bôi thuốc lên niêm mạc. Không được băng bit vùng bôi thuốc; tránh tia cực tím khi dùng thuốc và ngay sau khi ngừng điều trị vì tia cực tím làm tăng phản ứng viêm.

Thời kỳ mang thai

Chống chỉ định.

Thời kỳ cho con bú

Chống chỉ định.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

Viêm miệng, viêm họng thực quản (dẫn tới tróc vẩy và loét), ia chảy, chán ăn, buồn nôn, nôn.

Giảm bạch cầu sau mỗi đợt điều trị. Số lượng bạch cầu giảm thấp

nhất sau ngày thứ 9 đến ngày thứ 14 của đợt điều trị đầu tiên, đôi khi dài tới ngày 20. Vào ngày thứ 30, bạch cầu trở lại bình thường. Rụng tóc và viêm da có thể gặp ở nhiều trường hợp. Viêm da hay gặp nhất là rát sần ngứa ở các chi, ở thân người ít gặp hơn, và thường hồi phục khi điều trị triệu chứng.

Ban đỏ quanh vùng da tổn thương khi dùng ngoài.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Giảm các huyết cầu, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu. Tim mạch: Thiếu máu cục bộ cơ tim, đau thắt ngực, loạn nhịp, hạ huyết áp, suy tim.

Tiêu hóa: Loét và chảy máu thực quản, dạ dày, ruột.

Dị ứng: Choáng phản vệ và dị ứng toàn thân.

Thần kinh: Hội chứng tiêu não cấp (có thể vẫn tồn tại sau khi đã ngừng thuốc), rung giật nhăn cầu, đau đầu, rối loạn tiêu não (nói khó, đi lảo đảo).

Da: Khô da, nứt nẻ, nhạy cảm ánh sáng được biểu hiện bằng ban đỏ hoặc tăng nhiễm sắc tố da, nhiễm sắc tố tĩnh mạch; loạn cảm ban đỏ ở gan bàn tay và gan bàn chân, đau nhói chân và tay ban đỏ, phồng rộp; rụng móng,

Mắt: Hẹp óng lè, thay đổi thị lực, chảy nước mắt, sợ ánh sáng, viêm kết mạc.

Tâm thần: Mất phương hướng, lú lẫn, sảng khoái.

Tai biến khác: Viêm tĩnh mạch huyết khối, chảy máu cam, thay đổi móng (kẽ cá mát móng tay chân).

Liều lượng và cách dùng

Có nhiều cách dùng fluorouracil trong điều trị carcinom. Sau đây là những ví dụ có tính hướng dẫn:

Những chú ý khi thao tác:

Fluorouracil gây kích ứng khi tiếp xúc với da và niêm mạc.

Ông tiêm: Chỉ nhân viên được đào tạo sử dụng các thuốc độc tế bào mới được mờ ống thuốc; người mang thai tránh thao tác. Khi pha chế dung dịch, phải tiến hành ở một nơi riêng, thao tác trên khay rửa được hoặc trên giấy thấm dùng một lần, có mặt dưới bằng chất dẻo. Cần đeo kính bảo vệ mắt, đeo găng tay dùng một lần, đeo khẩu trang, mặc áo choàng dùng một lần. Bơm tiêm và bộ truyền dịch phải lắp ráp cẩn thận tránh rò rỉ.

Khi hoàn tất công việc, phải vệ sinh sạch các mặt tiếp xúc với thuốc (mặt bàn, mặt sàn), rửa sạch mặt và tay.

Viên nang: Các viên lành, không vỡ, ít nguy cơ nhiễm bẩn, nhưng vẫn phải tuân thủ yêu cầu vệ sinh tốt, tránh cầm trực tiếp bằng tay.

Người có thai không được thao tác.

Hướng dẫn cách tiêu hủy rác thải:

Các vật sắc nhọn phải để vào thùng đựng thích hợp.

Phải thấm bằng bông các dung dịch ống tiêm phế thải, rồi cho vào hai lần túi polyethylen hàn kín.

Tất cả các phương tiện dùng một lần phải cho vào túi nhựa dẻo sau khi dùng.

Tất cả phải được thiêu cháy cùng với rác thải bệnh viện.

Sơ cứu:

Nếu vào mắt: Rửa ngay với nhiều nước và dùng các biện pháp chữa trị.

Nếu tiếp xúc với da: Rửa kỹ với nước xà phòng, bỏ ngay quần áo bị dính fluorouracil.

Nếu hít và uống phải thuốc: Phải dùng ngay các biện pháp chữa trị.

Tiêm tĩnh mạch cho người lớn:

Fluorouracil có thể tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch. Liều dùng thường dựa vào thể trọng người bệnh. Nếu béo phì, hoặc tăng trọng do phù cổ trướng hoặc các dạng giữ nước khác thì tính theo trọng lượng lý tưởng. Liều dưới đây có thể giảm đi 1/3 hoặc 1/2 nếu thể trọng người bệnh dinh dưỡng kém, sau phẫu thuật lớn (trong vòng 30 ngày), suy túy xương (thiếu máu, giảm bạch cầu,

giảm tiểu cầu), suy gan, suy thận.

Điều trị khởi đầu:

Có thể truyền hoặc tiêm tĩnh mạch, nhưng truyền đượcura dùng hơn vì ít độc hơn.

Truyền tĩnh mạch:

15 mg/kg/ngày, không quá 1 g cho 1 lần truyền. Thuốc được hòa trong 500 ml dextrose 5% hoặc 500 ml natri clorid 0,9%, truyền tốc độ 40 giọt/phút trong 4 giờ, hoặc truyền trong 30 - 60 phút, hoặc truyền liên tục trong 24 giờ. Liều hàng ngày này được truyền liên tiếp cho đến khi độc tính xuất hiện hoặc cho đến khi được 12 - 15 g. Đây là cho 1 đợt điều trị. Một số người bệnh dùng tới 30 g với liều tối đa 1 g/ngày. Liều hàng ngày không bao giờ được quá 1 g. Giữa 2 đợt điều trị nên nghỉ 4 - 6 tuần.

Tiêm tĩnh mạch:

12 mg/kg/ngày, liền 3 - 4 ngày (tối đa là 0,8 - 1 g/ngày). Nếu không xuất hiện ngộ độc thuốc có thể dùng tiếp 6 mg/kg/ngày vào ngày thứ 5, thứ 7 và thứ 9. Nếu xuất hiện nghiêm trọng thì ngừng cho đến khi các dấu hiệu ngộ độc rút mới dùng liều tiếp theo. Một cách khác là dùng liều 15 mg/kg, 1 lần/tuần trong suốt cả đợt điều trị, như vậy không cần dùng liều khởi đầu nữa. Sau đó 4 - 6 tuần lặp lại; hoặc mỗi tuần dùng liều duy trì 5 - 15 mg/kg, tối liều tối đa là 1 g mỗi tuần.

Truyền vào động mạch vùng:

Việc truyền thuốc liên tục vào động mạch nuôi dưỡng khối u cho kết quả tốt hơn so với dùng đường toàn thân qua truyền tĩnh mạch, đồng thời giảm được độc tính. Liều thường dùng 5 - 7,5 mg/kg/ngày.

Phác đồ dùng fluorouracil kết hợp với acid folinic: a) truyền tĩnh mạch chậm 200 mg acid folinic (calci folinat)/m² sau đó tiêm ngay tĩnh mạch fluorouracil liều 370 mg/m², dùng trong 5 ngày liên tiếp sau đó cứ 4 - 5 tuần lại lặp lại; b) acid folinic 20 mg/m², fluorouracil 425 mg/m² trong 5 ngày liên tiếp, sau đó cứ 4 - 5 tuần lại lặp lại; c) liều acid folinic khởi đầu là 200 mg/m², tiếp theo là liều fluorouracil khởi đầu 400 mg/m² tiêm tĩnh mạch rồi 600 mg/m² truyền tĩnh mạch liên tục, dùng trong 2 ngày liên tiếp; cứ 2 tuần lặp lại lặp lại.

Phối hợp với xạ trị:

Sự phối hợp này có hiệu quả tốt trong một vài loại tổn thương di căn ở phổi và có tác dụng giảm đau cho những trường hợp tái phát không thể mổ được. Dùng theo liều thông thường.

Đường uống:

Có thể dùng nang hoặc dung dịch uống. Không dùng đường uống khi dùng fluorouracil lần đầu tiên như thuốc duy nhất để điều trị tạm thời carcinom.

Dùng đường uống có thể có lợi trong: Điều trị tạm thời cùng phối hợp với các thuốc khác; điều trị duy trì dài ngày, tuần 1 lần; điều trị phòng ngừa sau phẫu thuật, tuần 1 lần; có chỉ định dùng fluorouracil, nhưng không thể tiêm được.

Liều duy trì là 15 mg/kg, mỗi tuần 1 lần. Trong điều trị tạm thời, để đạt tác dụng điều trị nhanh hơn, dùng liều 15 mg/kg/ngày, trong 6 ngày liền. Sau đó dùng liều duy trì 15 mg/kg/lần/tuần. Liều mỗi ngày không quá 1 g. Nên uống thuốc sau bữa ăn, với nước.

Không được pha uống làm nhiều lần.

Người cao tuổi:

Dùng tương tự như người trẻ, mặc dù tỷ lệ các tác dụng phụ cao hơn.

Trẻ em:

Chưa có liều khuyến cáo để dùng cho trẻ em.

Một phác đồ thường dùng để điều trị ung thư vú giai đoạn sớm:

Liều dùng 600 mg/m², vào các ngày 1 và 8 của mỗi chu kỳ điều trị, phối hợp với cyclophosphamid 100 mg/m², vào các ngày từ 1 tới

14 và methotrexate 40 mg/m², vào các ngày 1 và 8 của mỗi chu kỳ. Ở người bệnh trên 60 tuổi, liều khởi đầu giảm còn 400 mg/m² và methotrexat giảm còn 30 mg/m². Phải giảm liều dùng nếu xuất hiện hiện tượng ức chế tuy xương. Chu kỳ điều trị thường nhắc lại hàng tháng (nghĩa là cho nghỉ 2 tuần giữa 2 chu kỳ điều trị) với tổng số là 6 - 12 chu kỳ (nghĩa là 6 - 12 tháng điều trị). Tính ưu việt hơn hẳn của chế độ điều trị 12 tháng so với 6 tháng chưa được chứng minh.

Dùng ngoài:

Ở nồng độ tương đương, dung dịch có hiệu lực hơn dạng kem.

Bệnh dày sừng quang hóa (multiple actinic keratoses):

Ở vùng cổ và đầu, dùng loại dung dịch hoặc kem 1 - 2%, ngày 2 lần. Tổn thương ở các vùng khác, dùng loại 5%.

Đáp ứng đặc trưng sau khi bôi fluorouracil tại chỗ là nổi ban đỏ, sau đó làm vẩy, nhạy cảm đau, tạo mụn nước, trót da, loét, hoại tử, tái tạo biểu mô. Bôi thuốc tiếp tục cho đến khi trót da, loét và hoại tử, thường cần 2 - 6 tuần.

Ở những chỗ khác không phải cổ và đầu (ví dụ: bàn tay hoặc cánh tay) có thể cần tăng lân bôi, kéo dài thời gian điều trị, hoặc phối hợp điều trị ban đầu và tạm thời với bôi tretinoin. Sự liền hoàn toàn vết tổn thương có thể chưa thấy trước khi ngừng điều trị 1, 2 tháng. Có thể nhanh chóng liền các tổn thương hơn nếu bôi corticoid sau khi ngừng fluorouracil.

Carcinom nồng té bào đáy:

Chỉ dùng loại chế phẩm 5%. Bôi 2 lần/ngày trong ít nhất 3 - 6 tuần; cũng có thể cần đến 10 - 12 tuần tổn thương mới lành. Sau một thời gian điều trị hợp lý, cần đánh giá để xác định kết quả điều trị.

Tương tác thuốc

Không dùng đồng thời với natalizumab, vắc xin (sóng).

Fluorouracil làm tăng nồng độ/tác dụng của carvedilol, cơ chất CYP2C9, natalizumab, phenytoin, vắc xin (sóng), thuốc kháng vitamin K.

Fluorouracil làm giảm nồng độ/tác dụng của vắc xin (bắt hoạt), thuốc kháng vitamin K.

Gemcitabin, leucovorin - levoleucovorin, sorafenib, trastuzumab làm tăng nồng độ/tác dụng của fluorouracil.

Echinacea, sorafenib làm giảm nồng độ/tác dụng của fluorouracil. Một số thuốc được dùng để điều hòa tác dụng của fluorouracil nhằm làm tăng tác dụng của thuốc, nhất là trong điều trị ung thư đại - trực tràng: acid folinic, interferon alpha, methotrexat.

Một số thuốc làm tăng tác dụng chống ung thư và độc tính của fluorouracil như: methotrexat, metronidazol, leucovorin, allopurinol, cimetidin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ống tiêm ở nhiệt độ 15 - 25 °C. Giữ viên nang trong vỉ, nơi khô ráo, không quá 25 °C. Bảo quản kem và dung dịch dùng ngoài ở 15 - 30 °C, tránh để đóng băng.

Tương kỵ

Fluorouracil tương kỵ với carboplatin, cisplatin, cytarabine, diazepam, doxorubicin, các anthracycline khác và có thể cả methotrexat. Khi dùng phối hợp với fluorouracil, các thuốc này phải dùng riêng.

Thuốc pha trong dung dịch có kiềm tính, do đó tránh pha trộn với các thuốc có tính acid.

Dùng nước cam, nước hoa quả để pha loãng fluorouracil để uống sẽ gây tua và làm giảm hấp thu thuốc.

Quá liều và xử trí

Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

Các biểu hiện quá liều là buồn nôn, nôn, ỉ chảy, viêm loét đường tiêu hóa, chảy máu đường tiêu hóa, ức chế tuy xương (giảm tiêu cầu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt). Người bệnh có biểu hiện

quá liều fluorouracil nên được kiểm tra công thức máu ít nhất trong 4 tuần. Nếu có xuất hiện bất thường, cần điều trị phù hợp.

Thông tin qui chế

Fluorouracil 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

5- Fluorouracil "Ebewe"; Fivoflu; Kuptoral.

FLUOXETIN

Tên chung quốc tế: Fluoxetine.

Mã ATC: N06AB03.

Loại thuốc: Chống trầm cảm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang: 10 mg, 20 mg fluoxetin (ở dạng fluoxetin hydrochlorid).

Dung dịch uống: 20 mg fluoxetin/5 ml (ở dạng fluoxetin hydrochlorid).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Fluoxetin là một thuốc chống trầm cảm hai vòng có tác dụng ức chế chọn lọc thu hồi serotonin tại trước synap của các tế bào thần kinh serotonergic, làm tăng nồng độ serotonin đến sau synap, từ đó cải thiện các triệu chứng trầm cảm ở bệnh nhân trầm cảm. Chất chuyển hóa chính của fluoxetin là norfluoxetin cũng có tác dụng tương tự như fluoxetin, do đó hiệu quả làm tăng nồng độ serotonin rất mạnh. Tuy fluoxetin có tác dụng làm tăng nhanh nồng độ serotonin tại khe synap serotonergic của tế bào thần kinh 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 thường hợp trầm cảm nặng không thể thuyên giảm ngay khi dùng thuốc này.

Không giống như các thuốc chống trầm cảm 3 vòng cũ hoặc một vài thuốc chống trầm cảm khác, với liều điều trị fluoxetin 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. Vì vậy, nguy cơ tác dụng phụ do kháng cholinergic (khô miệng, mờ mắt, bí tiểu, táo bón), chẹn α_1 -adrenergic (hạ huyết áp tư thế đứng) hoặc kháng histamin (buồn ngủ) ít gặp khi sử dụng điều trị bằng fluoxetin.

Dược động học

Fluoxetin được hấp thu tốt ở đường tiêu hóa sau khi uống và đạt nồng độ tối đa sau 6 - 8 giờ. Sinh khả dụng đường uống khoảng 95%, thức ăn không ảnh hưởng đến quá trình hấp thu của thuốc. Fluoxetin phân bố rộng khắp cơ thể và liên kết cao với protein huyết tương (xấp xỉ 95%). V_d khoảng 35 lít/kg. Thuốc bị chuyển hóa mạnh ở gan bởi enzym CYP2D6 thành norfluoxetin là chất chuyển hóa còn hoạt tính. Cả fluoxetin và norfluoxetin đều thải trừ rất chậm qua nước tiểu. Nửa đời của fluoxetin, sau khi dùng liều duy nhất, khoảng từ 2 - 3 ngày và norfluoxetin là 7 - 9 ngày, nhưng sau khi dùng liều nhắc lại, tốc độ thải trừ giảm đi, nửa đời của fluoxetin tăng lên khoảng 4 - 5 ngày. Không thấy nửa đời thay đổi đáng kể ở người cao tuổi hoặc người bệnh giảm chức năng thận khi dùng fluoxetin liều duy nhất. Tuy vậy, vì thuốc có nửa đời tương đối dài và biến đổi không tuyến tính sau khi dùng dài ngày, nghiên cứu liều duy nhất không đủ để loại khả năng được động bị biến đổi ở người cao tuổi hoặc người giảm chức năng thận. Người xơ gan do rượu có nửa đời dài hơn, gần gấp đôi ở người bình thường.

Nửa đời thải trừ của thuốc bị thay đổi như vậy có thể do thuốc ức chế enzym chuyển hóa trong gan. Cơ chế thay đổi nửa đời thải

trừ của thuốc khi dùng liều nhắc lại là do fluoxetin ức chế enzym gan cytochrom P₄₅₀2D6. Điều này đặc biệt quan trọng với những người bệnh có lượng enzym gan rất thấp, và biểu hiện này có tính di truyền. Những người bệnh thiếu enzym CYP 2D6 thường có nửa đời thải trừ và diện tích dưới đường cong tăng gấp 3 lần so với người bình thường.

Chỉ định

Bệnh trầm cảm, hội chứng hoảng sợ, chứng ăn vô độ, rối loạn xung lực cưỡng bức - ám ảnh.

Chống chỉ định

Quá mẫn với fluoxetin. Người suy thận nặng ($\text{Cl}_{\text{cr}} < 10 \text{ ml/phút}$). Người bệnh đang dùng các thuốc ức chế MAO (dùng hai loại thuốc này phải cách nhau ít nhất 5 tuần). Người có tiền sử động kinh và phụ nữ cho con bú.

Thận trọng

Tránh dùng thuốc đồng thời với các chất ức chế MAO. Chỉ nên bắt đầu dùng các thuốc ức chế MAO khi fluoxetin đã được thải trừ hoàn toàn (ít nhất 5 tuần). Cần thận trọng giảm liều cho người bệnh có bệnh gan hoặc giảm chức năng gan.

Fluoxetin cần thận trọng khi sử dụng cho trẻ em hoặc thiếu niên dưới 18 tuổi vì thuốc có liên quan đến hành vi tự tử (cố ý tự tử hoặc có ý muốn tự tử).

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 tỉnh táo.

Thuốc có thể gây chóng mặt hoặc nhức đầu, nên không đứng dậy đột ngột khi đang ở tư thế nằm hoặc ngồi.

Fluoxetin có thể gây hạ đường huyết trên bệnh nhân đái tháo đường.

Thận trọng với người bệnh có tiền sử bệnh động kinh, do fluoxetin có thể hạ thấp ngưỡng gây co động kinh.

Thời kỳ mang thai

Tính an toàn của fluoxetin đối với người mang thai chưa được xác định; phải tránh dùng thuốc này trong thời kỳ mang thai, trừ khi không có thuốc nào khác an toàn hơn.

Thời kỳ cho con bú

Fluoxetin và norfluoxetin phân bố vào sữa mẹ, do vậy có thể ảnh hưởng đến trẻ bú mẹ. Không nên dùng fluoxetin cho bà mẹ đang cho con bú hoặc 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%.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, chóng mặt, ra mồ hôi.

TKTW: Liệt dương, không có khả năng xuất tinh, giảm tình dục.

Tiêu hóa: Buồn nôn, ợ chè, chán ăn.

Da: Phát ban da, ngứa.

Thần kinh: Run.

Tâm thần: Tình trạng bồn chồn, mất ngủ, lo sợ.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Nhức đầu.

Tiêu hóa: Nôn, rối loạn tiêu hóa, khô miệng.

Da: Mày đay.

Hô hấp: Co thắt phế quản/phản ứng dạng hen.

Tiết niệu: Bí tiểu tiện.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Ngất, bệnh huyết thanh.

Tuần hoàn: Loạn nhịp tim, mạch nhanh, viêm mạch.

TKTW: Phản ứng ngoại tháp, rối loạn vận động, hội chứng Parkinson, dị cảm, động kinh, hội chứng serotonin.

Nội tiết: Giảm hoặc tăng nồng tuyến giáp, tăng prolactin huyết, chứng to vú đàn ông, chứng tiết nhiều sữa.

Da: Dát sần, chứng mụn mủ, phát ban, lupus ban đỏ.

Gan: Viêm gan, vàng da úm mê.

Hô hấp: Xơ hóa phổi, phù thanh quản.

Chuyển hóa: Giảm natri huyết.

Bình luận: Tình trạng con hưng cảm và hưng cảm nhẹ xảy ra ở một số nhỏ người bệnh đã điều trị bằng fluoxetin. Đã thấy phản ứng toàn thân, đôi khi liên quan tới viêm mạch ở người bệnh bị nổi ban da do fluoxetin. Những triệu chứng này có thể là thông báo nghiêm trọng về các phản ứng phụ toàn thân có thể xảy ra ở cả các cơ quan như gan, thận và phổi.

Đã gặp một vài trường hợp hội chứng Stevens-Johnson và ban đỏ đa dạng. Với các trường hợp này, cần nhìn nhận và điều trị như một loại bệnh tự miễn. Một số ít trường hợp có thời gian chảy máu kéo dài và chức năng gan bất thường. Một vài trường hợp có thiếu máu bất sán, hoại tử gan và giảm lượng tiểu cầu, nhưng chưa xác định được có phải do dùng fluoxetin không.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng thuốc khi bị nổi ban da hoặc mày đay. Nếu cần thiết, có thể điều trị bằng các kháng histamin hoặc/ và steroid.

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.

Liều lượng và cách dùng

Fluoxetin thường được dùng theo đường uống.

Điều trị trầm cảm: Liều bắt đầu thường dùng là 20 mg/ngày, uống 1 lần vào buổi sáng. Một số người bệnh có thể dùng liều thấp hơn (nghĩa là 5 mg/ngày hoặc 20 mg cách 2 hoặc 3 ngày/1 lần). Liều duy trì được thay đổi theo đáp ứng lâm sàng của mỗi người. Thông thường sau một vài tuần mới đạt được hiệu quả điều trị đầy đủ, do vậy không nên tăng liều thường xuyên.

Điều trị hội chứng hoảng sợ: Liều bắt đầu 10 mg/ngày, uống 1 lần vào buổi sáng. Sau 1 tuần điều trị có thể tăng liều lên 20 mg/ngày. Nếu không có dấu hiệu cải thiện trong một vài tuần điều trị có thể tăng liều fluoxetin lên đến 60 mg/ngày.

Điều trị chứng ăn vô độ: Liều dùng ngay 60 mg/ngày có thể uống 1 lần vào buổi sáng hoặc chia làm nhiều lần trong ngày.

Điều trị hội chứng xung lực cưỡng bức ám ảnh: Liều bắt đầu 20 mg/ngày như trên. Phải mất vài tuần mới đạt được đáp ứng điều trị đầy đủ. Liều trên 20 mg phải chia làm 2 lần, sáng và chiều. Một số trường hợp có thể cần liều cao tới 80 mg/ngày, nhưng điều quan trọng là bao giờ cũng cần vài tuần (4 - 6 tuần) để đạt được kết quả về điều trị với 1 liều đã cho.

Với người cao tuổi và người suy gan, cần giảm liều ban đầu và giảm tốc độ tăng liều.

Có nguy cơ tích lũy fluoxetin và chất chuyển hóa ở người bệnh giảm chức năng thận, do vậy, cần cân nhắc điều chỉnh liều cho người bệnh suy thận.

An toàn và hiệu quả với trẻ em (< 18 tuổi) chưa được xác định.

Người cao tuổi thường bắt đầu 10 mg mỗi ngày và không được vượt quá 60 mg mỗi ngày.

Tương tác thuốc

Không nên dùng đồng thời fluoxetin với các chất ức chế monoamin oxidase như furazolidon, procarbazin và selegiline, vì có thể gây lú lẫn, kích động, những triệu chứng ở đường tiêu hóa, sốt cao, co giật nặng hoặc con tăng huyết áp.

Fluoxetin ức chế mạnh các enzym gan cytochrom P₄₅₀ 2D6. Điều

tri 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 fluoxetin đã được dùng trong vòng 5 tuần trước đó.

Sử dụng fluoxetin với các thuốc kích thích giải phóng serotonin có thể gây ra hội chứng cường serotonin như kích động, áo giác, hòn mê, tăng thân nhiệt, buồn nôn, nôn, ỉa chảy.

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 fluoxetin. Một số thay đổi thuốc khuyên nên giảm khoảng 50% liều các thuốc này khi dùng đồng thời với fluoxetin.

Dùng đồng thời fluoxetin với diazepam có thể kéo dài nửa đời của diazepam ở một số người bệnh, nhưng các đáp ứng sinh lý và tâm lý vận động có thể không bị ảnh hưởng.

Điều trị sốc điện: Cơn co giật kéo dài khi điều trị đồng thời với fluoxetin.

Dùng đồng thời với các thuốc tác dụng thần kinh có thể làm tăng nguy cơ tác dụng phụ.

Các thuốc liên kết nhiều với protein huyết tương như thuốc chống đông máu, digitalis hoặc digitoxin, dùng đồng thời với fluoxetin 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.

Nồng độ phenytoin có thể bị tăng lên khi dùng đồng thời với fluoxetin, dẫn đến ngộ độc, nên cần theo dõi chặt chẽ nồng độ phenytoin trong huyết tương.

Dùng fluoxetin đồng thời với lithi có thể làm tăng/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.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ 15 - 30 °C, trong lọ kín, tránh ánh sáng, trừ khi có chỉ dẫn khác của nhà sản xuất.

Quá liều và xử trí

Fluoxetin có phạm vi an toàn tương đối rộng. Khi uống quá liều, triệu chứng chủ yếu là buồn nôn, nôn. Cũng thấy triệu chứng kích động, hung cảm nhẹ và các dấu hiệu kích thích TKTW.

Xử trí: 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 thẩm tích 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

Fluoxetin 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

Adep XL; Beeflor Cap.; Chertin; Flocept 20; Flumod; Fluotin 20; Fluoxecap; Fluozac; Flutonin 10; Fositive GPL; Fucepron; Intas Flunil-20; Kalxetin; Magrilan; Mawel; Nilkey; Nufotin; Oxedep; Oxeflu Cap; Oxigreen; PMS-Fluoxetine; Proctin cap; Refamtyl; Saflux 20; Umefuotin-20.

FLUPHENAZIN

Tên chung quốc tế: Fluphenazine.

Mã ATC: N05AB02.

Loại thuốc: Thuốc chống loạn thần, thuốc an thần kinh nhóm phenothiazin liều thấp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén (fluphenazine hydrochlorid): 1 mg; 2,5 mg; 5 mg; 10 mg.

Còn thuốc: 2,5 mg/5 ml; dung dịch đậm đặc: 5 mg/ml.

Öng tiêm (fluphenazine hydrochlorid trong nước pha tiêm): 2,5 mg/ml; 10 mg/ml.

Öng tiêm (fluphenazine decanoat trong dầu vùng): 50 mg/0,5 ml; 25 mg/ml; 100 mg/ml.

Öng tiêm (fluphenazine enanthate trong dầu vùng): 25 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Fluphenazine là thuốc chống loạn thần thuộc nhóm phenothiazin, có khả năng chặn các thụ thể dopaminergic D₁ và D₂ ở sau synap, dẫn đến làm giảm giải phóng các hormon từ vùng dưới đồi và tuyến yên, giảm chuyển hóa cơ bản trong cơ thể như thân nhiệt, sự tinh táo, nôn. Fluphenazine là thuốc an thần kinh dùng liều thấp. Thuốc có tác dụng tốt với cả bệnh tâm căn có kích động, lo lắng và bệnh loạn thần có kích động, lú lẫn và áo giác. Trong điều trị loạn thần, cần phải dùng liều cao. Fluphenazine có tác dụng an thần và gây ngủ yên, đồng thời cũng có tác dụng chống nôn.

Tác dụng chống loạn thần rất có thể liên quan tới ức chế thụ thể dopamin sau synap ở hệ TKTW. Tác dụng phụ làm tăng prolactin ở tuyến yên, dẫn đến nguy cơ tăng tiết sữa ở phụ nữ và to vú ở đàn ông cũng có thể giải thích bằng cơ chế này. Vì bình thường, sự tiết prolactin từ tuyến yên được ức chế nhờ dopamin. Do vậy, chặn thụ thể dopamin sẽ làm ngừng quá trình ức chế của dopamin, dẫn đến tuyến yên tăng tiết prolactin.

Dược động học

Fluphenazine hydrochlorid được hấp thu nhanh từ đường tiêu hóa và từ chỗ tiêm. Sau khi uống hoặc tiêm bắp fluphenazine hydrochlorid, tác dụng đạt được trong vòng 1 giờ và kéo dài 6 - 8 giờ. Nửa đời huyết thanh của fluphenazine hydrochlorid là 14,7 giờ. Dạng ester hóa của fluphenazine là fluphenazine decanoat và fluphenazine enanthate giải phóng rất chậm ra khỏi các mô mỡ nên thời gian tác dụng của thuốc kéo dài. Khi dùng các dạng ester hóa pha trong dầu vùng, tốc độ giải phóng càng chậm hơn. Sau khi tiêm bắp fluphenazine decanoat hoặc fluphenazine enanthate trong dầu vùng, tác dụng đạt được sau 24 - 72 giờ và kéo dài 1 - 6 tuần, trung bình là 2 tuần. Dạng decanoat có thể có tác dụng kéo dài hơn dạng enanthate. Nửa đời huyết thanh của fluphenazine decanoat là 6 đến 9 ngày và của fluphenazine enanthate là 3 đến 4 ngày. Thuốc liên kết với protein rất cao và chuyển hóa ở gan bởi enzym CYP2D6. Thái trừ thuốc xảy ra chủ yếu ở thận và mật.

Chỉ định

Loạn thần cấp và mạn tính, bao gồm cả tâm thần phân liệt và con hưng cảm, tình trạng paranoid (hoang tưởng) và loạn thần thực thể.

Chống chỉ định

Tình trạng hôn mê; vừa xơ động mạch não rõ rệt; u tế bào ut crom; suy gan, suy thận, suy tim nặng; trầm cảm nặng; rối loạn tạo máu; tiền sử quá mẫn với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Tình trạng không dung nạp thuốc, đặc biệt nếu có triệu chứng ngoại tháp nặng. Đã biết hoặc khả nghi có tổn thương dưới vỏ não. Ngộ độc rượu, thuốc phiện hoặc barbiturat cấp. Giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt.

Không dùng cho trẻ em.

Thận trọng

Tránh dùng các chế phẩm có rượu hoặc các thuốc ức chế TKTW khác trong khi điều trị.

Thận trọng khi người bệnh cần phẫu thuật, làm các thủ thuật ở răng hoặc cấp cứu; nên báo cho bác sĩ phẫu thuật hoặc nha sĩ biết là đang dùng fluphenazine để tránh tương tác thuốc có thể xảy ra,

có thể phải giảm liều các thuốc gây mê hoặc thuốc ức chế TKTW. Thuốc có thể gây ngủ gà hoặc nhìn mờ, cần thận trọng khi lái xe, vận hành máy hoặc làm các công việc cần phải tinh táo hoặc nhìn chính xác.

Có thể bị chóng mặt hoặc hơi choáng váng; không nên đứng lên đột ngột khi đang nằm hoặc ngồi.

Thời kỳ mang thai

Các báo cáo đã ghi nhận bà mẹ mang thai có sử dụng các thuốc phenothiazin sẽ gây ra tình trạng vàng da sơ sinh hay tăng/giảm phân xạ ở trẻ mới sinh. Nếu sử dụng các thuốc an thần kinh trong 3 tháng cuối thai kỳ sẽ có nguy cơ gây dấu hiệu bất thường về cơ (triệu chứng ngoại tháp) và các triệu chứng cai nghiện ở trẻ mới sinh. Các triệu chứng xuất hiện trẻ mới sinh bao gồm kích động, rối loạn ăn, suy hô hấp, tình trạng ngủ gà, run. Các triệu chứng này có thể dần dần sẽ hết hoặc có thể phải nhập viện để điều trị. Vì vậy cần cân nhắc lợi ích và nguy hại khi dùng thuốc này cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc có thể bài tiết qua sữa, do vậy không nên dùng cho bà mẹ đang cho con bú hoặc không cho con bú khi đang dùng thuốc này.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nếu liều fluphenazin decanoat không quá 25 mg và dùng liều nháck lại theo đúng ứng đáp điều trị, sẽ giảm được ADR một cách đáng kể. Nguy cơ loạn vận động chậm là ADR chính khi điều trị dài ngày.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Ngủ gà, mệt mỏi.

Nội tiết: Rối loạn kinh nguyệt, tiết nhiều sữa.

Tiêu hóa: Khô miệng.

Thần kinh: Phản ứng phụ ngoại tháp, hội chứng Parkinson, bồn chồn khó chịu, tăng trương lực cơ, run, mất vận động, giảm chức năng vận động và loạn vận động muộn sau điều trị kéo dài.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Tăng hoặc giảm thể trọng.

Máu: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp thể đứng.

Tiêu hóa: Táo bón dai dẳng.

Gan: Vàng da.

Thần kinh: Loạn trương lực cơ cấp, giảm khả năng tập trung.

Tiết niệu: Rối loạn tiểu tiện.

Mắt: Khó điều tiết.

Hiem gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Nhức đầu.

Máu: Mất bạch cầu hạt.

Tuần hoàn: Nhịp nhanh.

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Thần kinh: Hội chứng an thần kinh ác tính.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Hội chứng an thần kinh ác tính: Có các triệu chứng như tăng trương lực cơ, sốt, thở nhanh hoặc khó, coen động kinh, tim đập nhanh, vã nhiều mồ hôi, mắt điếc khi đèn quang, da xanh tái bất thường, mệt mỏi ôm yếu. Chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ như:

Ngừng thuốc ngay. Nếu sốt cao dùng thuốc hạ sốt (aspirin, paracetamol). Nếu mất nước: Bù nước và các chất điện giải. Nếu mất ổn định tim mạch thì theo dõi huyết áp và nhịp tim. Dùng natri nitroprussiat có thể làm giãn mạch, gây thoát nhiệt qua da ở những người bị tăng trương lực cơ nhẹ. Thiếu oxygen: Cho oxygen, cần thiết có thể đặt nội khí quản và hô hấp hỗ trợ. Tăng trương lực cơ:

Dùng dantrolen natri (100 - 300 mg/ngày, chia làm nhiều liều, hoặc

tiêm tĩnh mạch 1,25 - 1,5 mg/kg thể trọng) để giãn cơ hoặc dùng amantadin (100 mg, 2 lần/ngày), hoặc bromocriptin (5 mg, 3 lần/ngày) để lập lại cân bằng dopamin và acetylcholin ở thụ thể.

Nếu phải dùng tiếp các thuốc an thần kinh vì loạn thần nặng, phải để ít nhất 5 ngày không dùng thuốc an thần kinh trước khi dùng lại, hoặc dùng loại an thần kinh hoạt lực thấp, hoặc thuốc an thần kinh nhóm khác không gây hội chứng an thần kinh ác tính.

Hội chứng Parkinson do thuốc: Giảm liều fluphenazin, nếu có thể để điều trị các tác dụng phụ yếu hơn; uống các thuốc chống Parkinson hoặc dùng benztropin để điều trị trường hợp hội chứng Parkinson nặng hơn và tình trạng bồn chồn không yên; chỉ nên dùng khi tác dụng phụ xuất hiện và thường dùng không quá 3 tháng. Theo dõi cẩn thận để tránh sốt cao khi dùng đồng thời fluphenazin và các thuốc khác có tác dụng kháng cholin. Ở người cao tuổi, dùng amantadin để han chế tác dụng kháng cholin có thể xảy ra với các thuốc chống loạn vận động khác. Levodopa không có hiệu quả trong điều trị hội chứng Parkinson do fluphenazin vì các thụ thể dopamin bị fluphenazin phong bế.

Người bệnh có tình trạng bồn chồn không yên: Có thể cho dùng các thuốc chống Parkinson hoặc propranolol, nadolol hay diazepam.

Trường hợp loạn trương lực cơ: Có thể giảm loạn trương lực tư thế, cấp tính hoặc cơn vận nhăn bằng benztropin, 2 mg tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch; diphenhydramin, 50 mg tiêm bắp; hoặc diazepam, 5 - 7,5 mg tiêm tĩnh mạch, sau đó cho uống các thuốc chống rối loạn vận động trong 1 - 2 ngày để tránh loạn trương lực tái phát.

Người bệnh bị loạn động muộn: Cần phát hiện các triệu chứng như co vặt lưỡi hoặc những động tác khác không kiểm soát được của miệng, lưỡi, hàm, tay hoặc chân. Chưa có điều trị đặc hiệu. Phải giảm liều hoặc ngừng thuốc khi phát hiện thấy dấu hiệu sớm nhất để tránh những ảnh hưởng không thể hồi phục.

Chứng ngứa do úm sát: Điều trị tại chỗ bằng các corticoid phối hợp chườm mắt, dung dịch nhôm acetat hoặc calamin (kẽm carbonat kiềm có lẫn ít oxyd sắt (III)). Nếu ngứa lan rộng, có thể dùng nước tắm có pha thêm bột yến mạch keo hoặc natri hydrocarbonat. Khi bị ngứa nhiều, có thể dùng thuốc tê tại chỗ có 20% benzocain hoặc 5% lidocain. Tuy nhiên, chỉ đỡ ngứa trong 30 - 60 phút.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị ban đầu với liều chia nhỏ đến khi xác định được liều điều trị. Dùng thuốc uống, tiêm bắp hoặc dưới da. Thuốc tiêm fluphenazin hydrochlorid có thể được dùng để xử trí cấp khi người bệnh kích động mạnh. Dạng decanoat và enanthate tiêm đặc biệt được dùng trong điều trị duy trì cho người bệnh mạn tính, hoặc những người không thể dùng dạng uống hoặc không dung nạp được dạng thuốc uống.

Fluphenazin hydrochlorid:

Điều trị tâm thần phân liệt, hưng cảm và các bệnh loạn thần khác: Liều uống ban đầu: 2,5 - 10 mg/ngày, chia làm 2 hoặc 3 lần; sau đó liều tăng dần tùy theo đáp ứng, cho tới liều tối đa 20 mg/ngày (10 mg/ngày ở người cao tuổi), tuy nhiên khi đã có trường hợp lên tới 40 mg. Sau đó liều được giảm dần tới liều duy trì thông thường 1 - 5 mg/ngày.

Đôi khi bắt đầu điều trị bằng tiêm bắp 1,25 mg fluphenazin hydrochlorid, liều được điều chỉnh tùy theo đáp ứng. Liều thông thường ban đầu tiêm bắp: 2,5 - 10 mg/ngày chia ra làm nhiều lần để tiêm, cách nhau 6 - 8 giờ/1 lần. Thông thường liều tiêm cần thiết xấp xỉ 1/3 đến 1/2 liều uống. Liều tiêm bắp vượt quá 10 mg/ngày phải được dùng thận trọng. Sau khi đã kiểm soát được các triệu chứng ở người bệnh, phải thay liều pháp tiêm bằng uống thuốc 1 lần hàng ngày.

Người cao tuổi: Liều uống ban đầu: 1 - 2,5 mg/ngày.

Liều trẻ em: Không khuyến cáo.

Điều trị bô trợ ngắn ngày chứng lo âu nặng, kích động, hành vi nguy hiểm: Uống 1 mg ngày 2 lần, tăng lên, khi cần, tối 2 mg, ngày uống 2 lần.

Fluphenazin ester (decanoat, enanthate): Tiêm bắp sâu, chủ yếu để điều trị duy trì tâm thần phân liệt hoặc các bệnh loạn thần mạn tính khác. Liều ban đầu 12,5 mg (6,25 mg ở người cao tuổi) để đánh giá tác dụng ngoại tháp. Sau đó 1 liều 25 mg có thể cho cách 2 tuần/1 lần, điều chỉnh liều và khoảng cách tiêm tùy theo đáp ứng của người bệnh; liều cần thiết có thể nằm trong phạm vi từ 12,5 - 100 mg và khoảng cách cần thiết có thể nằm trong phạm vi từ 2 tuần đến 5 hoặc 6 tuần. Nếu liều lớn hơn 50 mg được coi là cần thiết, liều gia tăng phải thận trọng từng bước 12,5 mg. Một số người bệnh có thể duy trì thỏa đáng với liều 5 - 10 mg.

Công thức chính xác để chuyển đổi liều pháp từ fluphenazin hydrochlorid sang fluphenazin ester chưa được xác định. Tuy vậy, các số liệu từ nghiên cứu trên người bệnh bằng fluphenazin hydrochlorid uống với liều 5 - 60 mg/ngày của nhiều trung tâm đã có kiểm tra, chứng tỏ 12,5 mg fluphenazin decanoat 3 tuần/1 lần xấp xỉ tương đương với 10 mg fluphenazin hydrochlorid/ngày.

Liều dùng cho trẻ em: Không khuyến cáo.

Khi tiêm thuốc tiêm dầu, cần dùng kim (ít nhất số 21) và bơm tiêm khô, vì nếu ướt sẽ gây vẩn thuốc.

Tương tác thuốc

Fluphenazin bị chuyển hóa ở gan bởi enzym CYP2D6 và cũng ức chế enzym này, vì vậy khi sử dụng fluphenazin với các thuốc khác bị chuyển hóa qua gan hoặc cũng là chất ức chế cũng bởi enzym CYP2D6 thì có thể làm tăng nồng độ trong máu các thuốc đi kèm hoặc kéo dài tác dụng của fluphenazin.

Fluphenazin có thể:

Làm tăng ức chế hệ TKTW khi dùng đồng thời với các thuốc như rượu, thuốc gây mê, gây ngủ, an thần hoặc thuốc giảm đau mạnh. Đối kháng tác dụng của adrenalin và các thuốc giống giao cảm khác và đảo ngược tác dụng hạ huyết áp của các chất chẹn giao cảm như guanethidin và clonidin.

Làm giảm tác dụng chống Parkinson của L-dopa, tác dụng của thuốc chống co giật, tác dụng của thuốc tái tháo đường và sự chuyển hóa của các thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Tăng tác dụng của các thuốc chống đông máu và các thuốc chống trầm cảm.

Fluphenazin có thể làm tăng tác dụng suy giảm tim của quinidin, sự hấp thu các corticoid, digoxin và các thuốc ức chế thần kinh - cơ. Độ ổn định và bảo quản

Ché phâm fluphenazin cần tránh ánh sáng và bảo quản ở nhiệt độ phòng. Tránh để đông lạnh các dung dịch thuốc uống hoặc thuốc tiêm. Thuốc tiêm fluphenazin hydrochlorid có thể bị chuyển màu vàng nhạt nhưng không ảnh hưởng tới hoạt lực, tuy nhiên không nên dùng nếu thuốc bị biến màu rõ hoặc bị tủa.

Tương kỵ

Không nên trộn dung dịch uống fluphenazin hydrochlorid đậm đặc với những đồ uống có cafein, acid tanic hoặc pectinat (nước quả táo) do có thể có tương kỵ vật lý.

Quá liều và xử trí

Chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Trường hợp ngộ độc quá liều có thể thực hiện các biện pháp sau đây:

Rửa dạ dày sớm, tránh gây nôn vì khả năng phản ứng loạn trương lực ở đầu và cổ gây ra do thuốc có thể làm người bệnh sặc các chất nôn. Cho dùng than hoạt hoặc thuốc tẩy. Duy trì chức năng hô hấp và nhiệt độ cơ thể. Theo dõi chức năng tim mạch ít nhất 5 ngày. Kiểm soát loạn nhịp tim bằng tiêm tĩnh mạch phenytoin 9 - 11 mg/kg thể trọng. Dùng digitalis nếu suy tim. Dùng các thuốc tăng

huyết áp như noradrenalin hoặc phenylephrin nếu bị hạ huyết áp (không dùng adrenalin vì fluphenazin có thể gây đảo ngược tác dụng của các thuốc này và làm hạ huyết áp). Kiểm soát co giật bằng diazepam sau đó bằng phenytoin 15 mg/kg; dùng benzotropin hoặc diphenhydramin để xử lý trường hợp có triệu chứng Parkinson cấp tính.

Thảm phân máu không có hiệu quả với fluphenazin.

Thông tin qui chế

Fluphenazin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ V, năm 2013.

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

Tên thương mại

Fluphenazine decanoate injection USP.

FLURAZEPAM

Tên chung quốc tế: Flurazepam.

Mã ATC: N05CD01.

Loại thuốc: Thuốc ngủ nhóm benzodiazepin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang (dạng muối dihydroclorid): 15 mg, 30 mg (30 mg flurazepam dihydroclorid tương đương 25,3 mg flurazepam).

Viên nén (dạng muối monohydroclorid): 15 mg, 30 mg (32,8 mg flurazepam monohydroclorid tương đương 30 mg flurazepam).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Flurazepam thuộc dẫn xuất benzodiazepin có tác dụng kéo dài. Tác dụng của flurazepam trên hệ TKTW gồm gây ngủ, an thần, giãn cơ và chống co giật nhưng chủ yếu được dùng điều trị mất ngủ. Flurazepam chỉ có tác dụng điều trị triệu chứng, không điều trị được nguyên nhân gây bệnh. Hơn nữa, việc sử dụng thuốc này thường xuyên sẽ làm tăng nguy cơ phụ thuộc thuốc, do đó thuốc chỉ được dùng điều trị trong thời gian ngắn.

Cơ chế: Giống như các benzodiazepin khác, flurazepam gắn đặc hiệu với các thụ thể benzodiazepin làm tăng ái lực của acid gamma-aminobutyric (GABA) trên phức hợp thụ thể GABA - kênh Cl⁻ làm tăng tác dụng ức chế TKTW.

Dược động học

Hấp thu: Flurazepam hydrochlorid được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khi uống thuốc 30 - 60 phút. Sau khi uống flurazepam liều thông thường, tác dụng gây ngủ bắt đầu sau 15 - 45 phút và thời gian tác dụng kéo dài 7 - 8 giờ.

Thông thường benzodiazepin uống có tác dụng giải lo âu, giãn cơ và chống co giật sau liều đầu tiên. Các tác dụng này có thể tăng lên cho tới khi đạt được nồng độ ổn định trong huyết tương.

Chuyển hóa: Thuốc chuyển hóa bước một tại gan qua cytochrom P₄₅₀ tạo thành sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính là N-desalkylflurazepam. Nồng độ ổn định của N-desalkylflurazepam đạt được sau 7 - 10 ngày và lớn hơn gấp 5 - 6 lần nồng độ của nó ở ngày đầu tiên.

Flurazepam qua được nhau thai. Hệ số thanh thải là 4,5 ± 2,3 ml/phút/kg thể trọng. Thể tích phân bố là 22 ± 7 lít/kg và tỉ lệ liên kết trong huyết tương là 96,6%.

Thái trừ: Thuốc thái trừ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng liên hợp. Nửa đời thái trừ của N-desalkylflurazepam từ 47 - 100 giờ hoặc dài hơn.

Chỉ định

Điều trị các trường hợp mất ngủ (dùng trong thời gian ngắn).

Chống chỉ định

Quá mẫn với flurazepam, suy hô hấp, suy phổi cấp, ở các trạng thái hoảng sợ, ám ảnh hoặc bị loạn thần mạn tính, rối loạn chuyển hóa porphyrin, bệnh nhân tăng nhãn áp góc đóng.

Người mang thai.

Trẻ em dưới 15 tuổi vì độ an toàn và tác dụng của thuốc ở lứa tuổi này chưa được xác định.

Thận trọng

Người có bệnh ở đường hô hấp (suy hô hấp mạn tính hoặc ngừng thở khi ngủ), người có ý định tự tử, yếu cơ, có tiền sử nghiện thuốc, suy chức năng thận và gan. Bệnh nhân trầm cảm, bệnh nhân ngộ độc rượu cấp với dấu hiệu trầm cảm.

Người lái tàu xe và vận hành máy móc.

Nguy cơ phụ thuộc và chứng cai thuốc:

Sự phụ thuộc thuốc thường xảy ra sau khi dùng các benzodiazepin liên tục, ngay cả ở liều điều trị trong thời gian ngắn, đặc biệt với những người có tiền sử nghiện thuốc, nghiện rượu hoặc bị rối loạn nhân cách. Do đó phải rất thận trọng khi dùng thuốc này, tránh dùng liều cao hoặc kéo dài. Nếu xảy ra hội chứng cai thuốc khi ngừng thuốc phải giảm liều dần dần, có khi phải tạm thời cho dùng lại thuốc với liều thích hợp để làm hết hội chứng cai thuốc.

Thời kỳ mang thai

Flurazepam và chất chuyển hóa có hoạt tính qua được nhau thai và có thể gây độc với bào thai.

Các bà mẹ sử dụng lâu dài các benzodiazepin trong thời kỳ mang thai, có thể gây phụ thuộc thuốc với các triệu chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh.

Dùng các benzodiazepin trong những tuần cuối của thời kỳ mang thai có thể gây ức chế hệ thần kinh trung ương ở trẻ sơ sinh.

Chống chỉ định flurazepam cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Những nghiên cứu để kiểm tra xem flurazepam có bài tiết được vào sữa mẹ hay không còn chưa được xác định chính xác. Tuy nhiên thuốc này và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó rất có khả năng tiết được vào sữa mẹ.

Theo chỉ dẫn chung, người mẹ uống flurazepam không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các triệu chứng cai thuốc (co giật, run rẩy, co cứng bụng và cơ, buồn nôn, toát mồ hôi) đã xảy ra sau khi ngừng điều trị bằng các benzodiazepin một cách đột ngột. Các triệu chứng nghiêm trọng hơn thường xuất hiện ở những người bệnh dùng liều cao và kéo dài. Do đó sau đợt điều trị kéo dài cần tránh ngừng thuốc đột ngột mà phải giảm liều từ từ trước khi ngừng hẳn. Với những người dễ bị nghiện (như nghiện thuốc, nghiện rượu) khi điều trị với flurazepam hoặc các thuốc hướng thần khác cần được theo dõi cẩn thận vì dễ quen thuốc và phụ thuộc thuốc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Chóng mặt, ngủ gà, lảo đảo, mất điều hòa, ngã.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Ngủ lịm, mắt phương hướng, đau đầu, hôn mê, ợ nóng, đau dạ dày, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, táo bón, bồn chồn, nói nhiều, lo âu, bức tức, mệt mỏi, đánh trống ngực, đau ngực, đau khớp, đau người, rối loạn sinh dục - tiết niệu.

Hiem gặp, ADR < 1/1 000

Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt, đỗ mồ hôi, đỗ bừng mặt, khó tập trung, nhìn mờ, bong rát ở mắt, ngất, hạ huyết áp, hụt hơi, ngứa,

nỗi ban ở da, khô miệng, đắng miệng, rối loạn vị giác, tiết nước bọt nhiều, chán ăn, hưng cảm, trầm cảm, nói lắp, lú lẫn, bồn chồn, ảo giác, kích động,

Tăng SGOT, SGPT, bilirubin trực tiếp và toàn phần, phosphatase kiềm, vàng da ứ mật.

Suy giảm chức năng thận, tăng nguy cơ bệnh não ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc dùng theo đường uống.

Trẻ em ≥ 15 tuổi: Uống 15 mg khi đi ngủ.

Người lớn: Uống 15 - 30 mg khi đi ngủ.

Người cao tuổi và người bị suy nhược: Liều khởi đầu tối đa là 15 mg khi đi ngủ (nếu có thể nên tránh dùng). Liều dùng flurazepam phải được điều chỉnh theo đáp ứng của từng cá thể, nên bắt đầu bằng liều thấp nhất có hiệu quả (đặc biệt với người cao tuổi hoặc người suy nhược, người bị bệnh gan hoặc có albumin huyết thanh thấp). Nên tránh sử dụng kéo dài. Những người phải dùng thuốc trong thời gian dài (vài tháng), khi muốn dừng thuốc cần phải giảm liều từ từ, tránh dừng đột ngột.

Tương tác thuốc

Flurazepam làm tăng tác dụng của rượu và các chất ức chế hệ thần kinh trung ương khác khi dùng đồng thời. Tương tác này có thể còn tiếp tục sau khi đã ngừng flurazepam vài ngày cho tới khi nồng độ các sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính của thuốc này trong huyết thanh giảm xuống.

Các thuốc làm tăng tác dụng và độc tính của flurazepam: Các thuốc ức chế cytochrome P₄₅₀ như các azol chống nấm, kháng sinh macrolid, các thuốc chẹn kênh calci, các thuốc ức chế chọn lọc thu hồi serotonin, nefazodon, các thuốc ức chế HIV protease, nước ép bưởi.

Thuốc tránh thai (estrogen).

Các thuốc làm giảm tác dụng của flurazepam: Các thuốc cảm ứng cytochrome P₄₅₀ như carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifampicin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng, nhiệt độ 15 - 30 °C.

Quá liều cấp tính và xử trí

Triệu chứng: Buồn ngủ, rối loạn điều phối, nói không rõ, lú lẫn, hôn mê, mất phản xạ, hạ huyết áp, co giật, suy hô hấp, ngừng thở. Có trường hợp bị ngừng tim nhưng nếu không uống rượu hoặc dùng các thuốc ức chế thần kinh khác, rất ít tử vong do ngộ độc quá liều flurazepam. Đa số người bệnh hồi phục nhanh.

Xử trí: Nếu mới uống và người bệnh hoàn toàn còn tỉnh táo, có thể gây nôn. Nếu người bệnh hôn mê có thể rửa dạ dày, cần đặt nội khí quản có quả bóng bóp tại chỗ để tránh hít phải dịch rửa dạ dày. Có thể cho than hoạt và thuốc tẩy muối sau khi rửa dạ dày và/hoặc gây nôn để loại hết thuốc còn lại. Phải theo dõi sát người bệnh (huyết áp, mạch, hô hấp). Phải duy trì đường thở thông và phải truyền dịch tĩnh mạch. Nếu tụt huyết áp, có thể truyền tĩnh mạch norepinephrin hoặc metaraminol. Nếu có chỉ định, có thể dùng flumazenil. Flumazenil là một thuốc đối kháng benzodiazepin nhưng chỉ là thuốc bổ trợ, không thay thế được liều pháp hỗ trợ và điều trị triệu chứng. Phải thận trọng khi dùng flumazenil vì thuốc có thể gây hội chứng cai thuốc. Cũng phải cân nhắc khi dùng flumazenil cho người đã dùng quá liều nhiều thuốc.

Thảm phân máu không có ích lợi trong điều trị quá liều cấp flurazepam.

Quá liều mạn tính

Hội chứng cai thuốc xảy ra khi ngừng thuốc đột ngột ở người phụ thuộc flurazepam (thường là những người dùng thuốc liều cao kéo

dài, ngay cả khi dùng liều điều trị ngắn ngày): Lo âu, vật vã, căng thẳng, rối loạn cảm xúc, chán ăn, mất ngủ, vã mồ hôi, nôn, ỉa chảy, nhìn mờ, giảm trí nhớ, mất tập trung, run, rối loạn điều phối, co giật. Hội chứng cai thuốc nhẹ như rối loạn cảm xúc và mất ngủ có thể xảy ra sau khi ngừng thuốc đột ngột ở người bệnh dùng thuốc liều điều trị trong vài tháng. Rất khó phân biệt giữa hội chứng cai thuốc và bệnh cũ trở lại, nhất là khi triệu chứng cai thuốc có thể chưa xuất hiện sau khi ngừng thuốc vài ngày.

Xử trí bằng giảm dần liều, đặc biệt quan trọng đối với người có tiền sử co giật. Đôi khi phải tạm thời cho dùng thuốc lại với liều thích hợp để loại trừ hội chứng cai thuốc.

Thông tin qui chế

Thuốc hướng tâm thần.

FLUTAMID

Tên chung quốc tế: Flutamide.

Mã ATC: L02BB01.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, nhóm kháng androgen.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 250 mg.

Viên nang: 150 mg; 250 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Flutamid là hợp chất không steroid, có tác dụng kháng androgen. Về cấu trúc và tác dụng dược lý, flutamid có liên quan với bicalutamid và nilutamid. Flutamid có hoạt tính kháng androgen đơn thuần có tính chọn lọc, không có bất cứ hoạt tính hormon nội tại nào khác. Flutamid có tác dụng kháng androgen, do ức chế cạnh tranh với thụ thể androgen của nhân tế bào, ở mô đích như tuyến tiền liệt, túi tinh, vòi thượng thận. Flutamid ức chế thụ thể androgen trong các tế bào u, làm ngừng phát triển hoặc giảm u do ức chế tổng hợp protein và tổng hợp DNA ở các tế bào ung thư phát triển phụ thuộc androgen.

Flutamid được chuyển hóa thành 2-hydroxyflutamid, là chất chính có tác dụng kháng androgen, tác dụng kháng androgen này gấp 1,5 lần flutamid. Flutamid phong bế sự liên kết dihydrotestosterone vào thụ thể androgen và ngăn cản các tế bào đích thu giữ androgen và sau đó làm giảm số lượng thụ thể androgen trong tuyến tiền liệt bằng cách cản sự chuyển đoạn phorc hợp androgen - thụ thể vào nhân tế bào.

Ở người bệnh ung thư tuyến tiền liệt đã cắt bỏ tinh hoàn và dùng flutamid, dehydroepiandrosteron (một tiền chất của testosterone ở vò thượng thận) bị chuyển hóa nhanh thành các chất không còn hoạt tính hormon.

Flutamid thường được dùng phối hợp với chất tương tự hormon giải phóng gonadotropin (GnRH: Gonadotrophin releasing hormone) như goserelin, leuprorelin, để điều trị ung thư tuyến tiền liệt.

Dược động học

Flutamid hấp thu nhanh và hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi dùng 1 giờ. Thuốc phân bố vào các mô có nồng độ cao nhất sau khi uống 6 giờ.

Flutamid chuyển hóa mạnh và nhanh. Đã thấy hơn 10 chất chuyển hóa trong huyết tương. Chất chuyển hóa chính là 2-hydroxyflutamid có tác dụng kháng androgen mạnh hơn flutamid, và nồng độ đỉnh đạt được 2 giờ sau khi uống flutamid.

Nửa đời của 2-hydroxyflutamid khoảng 6 giờ ở người trẻ và 8 giờ ở người cao tuổi. Cả flutamid và 2-hydroxyflutamid đều liên kết với protein huyết tương trên 90%.

Flutamid được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu. Chất chuyển hóa chính trong nước tiểu là 2-amino-5-nitro-4-trifluoromethyl-phenol. Chỉ một lượng rất nhỏ được thải trừ qua phân.

Chỉ định

Ung thư tuyến tiền liệt khu trú và ung thư tuyến tiền liệt di căn, thường phối hợp với chất tương tự hormon giải phóng gonadotropin.

Chống chỉ định

Rối loạn chức năng gan nặng.

Quá mẫn với flutamid hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Phụ nữ mang thai, trẻ em.

Thận trọng

Dùng flutamid phải có chỉ định và theo dõi chặt chẽ của thầy thuốc. Ngừng thuốc hoặc giảm liều phải có ý kiến của thầy thuốc.

Flutamid có thể gây tổn thương gan, nhiều khi rất nặng và có thể tử vong. Vì vậy, trước khi bắt đầu điều trị, hàng tháng trong 4 tháng đầu tiên của đợt điều trị và định kỳ sau đó, phải định lượng aminotransferase (transaminase). Nếu hoạt độ ALT lớn hơn 2 lần giới hạn trên của bình thường, thì không được dùng flutamid nữa. Bệnh nhân bị suy thận mạn tính dùng một lần liều 250 mg, không thấy ảnh hưởng đến C_{max} cũng như AUC của flutamid và 2-hydroxyflutamid. Ở người có $Cl_{cr} < 29 \text{ ml/phút}$, nửa đời của 2-hydroxyflutamid chỉ kéo dài hơn chút ít. Do đó, không cần phải điều chỉnh liều ở người suy thận.

Nên định kỳ xác định nồng độ kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA: Prostate specific antigen). Bình thường, khi bệnh tiến triển tốt, PSA giảm. Nếu bệnh có dấu hiệu nặng lên cùng với tăng PSA, thi có thể cân nhắc, chỉ nên dùng thuốc tương tự GnRH mà ngừng tạm thời flutamid. Trong những trường hợp như vậy, nhiều khi ngừng flutamid thi PSA lại giảm. Cơ chế của đáp ứng này chưa được biết rõ, nhưng có thể liên quan đến đột biến thụ thể androgen. Với người bị bệnh tim mạch, flutamid có thể giữ nước, gây ra phù và tăng huyết áp.

Nếu thấy xanh tím, cần tìm methemoglobin (metHb) huyết hoặc sulfhemoglobin (sulfHb) huyết. Phải ngừng thuốc, nếu thấy metHb huyết $> 5\%$ hoặc sulfHb huyết $> 1\%$.

Độ an toàn và hiệu quả của flutamid chưa được xác định ở phụ nữ và trẻ em. Không dùng flutamid cho phụ nữ và trẻ em.

Thời kỳ mang thai

Thuốc gây hại cho thai, nhưng còn ít số liệu dùng flutamid cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có số liệu về dùng flutamid cho phụ nữ nuôi con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Flutamid thường được dùng phối hợp với chất tương tự hormon giải phóng gonadotropin. ADR ghi ở dưới đây là tai biến khi dùng phối hợp flutamid và goserelin.

Rất thường gặp, ADR > 10/100

Nội tiết và chuyển hóa: Đỏ bừng, nóng mặt, giảm tình dục, bất lực, vú to ở đàn ông, đau vú, tiết sữa (9 - 42%).

Tiêu hóa: Ỉa chảy, buồn nôn, nôn (11 - 12%); ăn ngon hơn hoặc chán ăn.

Gan: Tăng nồng độ AST và LDH nhẹ, tạm thời.

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Tim mạch: Phù, tăng huyết áp (1%).

TKTW: Khó ngủ hoặc ngủ gà, lú lẫn, trầm cảm, lo âu, nhức đầu, hoa mắt, chóng mặt, người khó chịu, kích động.

Da: Ngứa, bầm máu, nhạy cảm ánh sáng.

Tiêu hóa: Táo bón, khó tiêu, kích ứng da dày (4 - 6%).

Máu: Thiếu máu (6%), giảm bạch cầu (3%), giảm tiểu cầu (1%).

Thần kinh cơ và xương: Yếu cơ (1%).

Khác: Bệnh do Herpes zoster (bệnh zona).

Ít gặp, ADR < 1/100

Gan: Vàng da ú mực, suy gan, bệnh não gan, hoại tử gan: Có khi rất nặng, dẫn đến tử vong. Tăng ALT, bilirubin, urê huyết, creatinin - máu.

Máu: Thiếu máu tiêu huyết, methemoglobin, thiếu máu đại hồng cầu, sulfhemoglobin máu.

Tiết niệu: Nước tiểu có màu nâu hoặc vàng xanh do có flutamid và chất chuyển hóa của nó.

Phổi: Viêm phổi đã có trường hợp tử vong do suy hô hấp, viêm phổi quá mẫn.

Mắt: Nhìn mờ.

Nếu kết hợp cả chiếu tia xạ, thi ADR thường xảy ra do chiếu tia xạ như: Viêm bàng quang; xuất huyết trực tràng; viêm trực tràng; tiêu tiện ra máu.

Nội tiết và chuyển hóa: Ung thư vú nam.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Độc gan tuy ít gặp (< 1%), nhưng có thể gây tử vong (xem trên). Vì vậy, phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan. Nếu phát hiện sớm, ngừng thuốc, thường phục hồi. Khoảng 50% trường hợp tổn thương gan xảy ra trong 3 tháng đầu điều trị.

Trong 4 tháng đầu điều trị flutamid, mỗi tháng phải xét nghiệm chức năng gan một lần; sau đó, định kỳ khoảng 3 tháng. Chức năng gan cũng phải xác định ngay, khi thấy có những biểu hiện độc gan đầu tiên, như ngứa, nước tiểu xám màu, vàng da, nhạy cảm đau hạ sườn phải, buồn nôn, nôn, đau bụng, chán ăn kéo dài hoặc triệu chứng cúm không có nguyên nhân. Nếu aminotransferase (transaminase) tăng gấp 2 - 3 lần giới hạn trên bình thường hoặc vàng da nặng, phải ngừng flutamid và theo dõi cho đến khi phục hồi. Flutamid được chuyển hóa một phần thành 4-nitro-3-fluoromethyl-anilin, gây ra độc tính kiểu anilin như methemoglobin huyết, thiếu máu tiêu huyết, vàng da ú mực. Vì vậy, cần theo dõi định kỳ methemoglobin, đặc biệt là ở người bệnh có khiếm khuyết G6PD, bệnh hemoglobin M, người nghiện thuốc lá.

Nếu thấy vú to, phù mặt, tăng huyết áp, viêm phổi, nên ngừng thuốc. Nhiều khi giảm liều, bệnh cũng phục hồi được.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị ung thư tuyến tiền liệt, thường phối hợp với một chất tương tự hormon giải phóng gonadotropin (GnRH) như goserelin, leuprorelin. Thời ăn không ảnh hưởng đến tác dụng của flutamid. Do đó, không bắt buộc phải uống vào trước, trong hoặc sau bữa ăn. *Ung thư tuyến tiền liệt khu trú hoặc đã lan ra túi tinh (giai đoạn B2 và C):*

Flutamid liều 250 mg, ngày 3 lần và chất tương tự GnRH, nên bắt đầu dùng cùng một ngày, và điều trị 8 tuần trước khi chiếu tia xạ và tiếp tục trong khi chiếu tia xạ.

Ung thư tuyến tiền liệt đã di căn (giai đoạn D2):

Flutamid liều 250 mg, ngày 3 lần và chất tương tự GnRH, bắt đầu vào cùng một ngày. Thời gian điều trị tùy thuộc vào đáp ứng lâm sàng. Theo dõi định kỳ kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA) trong huyết thanh để đánh giá đáp ứng của việc điều trị. Nếu bệnh có dấu hiệu nặng lên và PSA tăng, thì nên ngừng tạm thời flutamid, nhưng vẫn điều trị bằng leuprorelin.

Sau khi cắt bỏ tuyến sinh dục (bằng điều trị thuốc tương tự GnRH hoặc cắt bỏ tinh hoàn) và dùng liệu pháp kháng androgen, mà bệnh vẫn tiến triển nặng lên, chứng tỏ khối u không phụ thuộc androgen. Trong trường hợp này có thể chuyển sang điều trị bằng hóa chất.

Tương tác thuốc

Flutamid làm tăng tác dụng (tăng thời gian prothrombin) của warfarin.

Rượu làm tăng tai biến đột bùng, nóng mặt khi điều trị với flutamid. Các thuốc có thể làm tăng tác dụng của flutamid: Các chất ức chế CYP1A2, CYP3A4, dasatinib.

Các thuốc có thể làm giảm tác dụng của flutamid: Các chất gây tăng enzym cảm ứng CYP1A2, CYP3A4, deferasirox.

Độ ổn định và bảo quản

Flutamid được bảo quản trong đồ bao gói kín, tránh ẩm, tránh ánh sáng, đe ở nhiệt độ thường, có thể ở 2 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Chưa thấy triệu chứng quá liều hoặc đe dọa tính mạng khi dùng một liều duy nhất flutamid.

Thử lâm sàng với liều 1 500 mg/ngày, liền trong 36 tuần, vẫn không thấy có tai biến nặng. Chỉ thấy vú to (ở đàn ông), thở yếu và tăng AST.

Xử trí:

Thuốc liên kết mạnh với protein và phân bố khá tốt vào các mô nên không thẩm tách máu được.

Khi thấy ngộ độc, cần chú ý là thường dùng nhiều thuốc, nên phải phân tích xem ngộ độc do thuốc nào.

Biện pháp xử trí chung là gây nôn, điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Flumid.

FLUTICASON PROPIONAT

Tên chung quốc tế: Fluticasone propionate.

Mã ATC: D07AC17, R01AD08, R03BA05.

Loại thuốc: Corticosteroid dùng tại chỗ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Kem 0,05%; thuốc mỡ 0,005%; thuốc xịt mũi 0,05%; thuốc phun sương dùng để hít mỗi liều: 44 microgam, 110 microgam và 220 microgam fluticasone propionate; thuốc bột để hít liều cố định: 50 microgam/liều, 100 microgam/liều, 250 microgam/liều; thuốc bột để hít có salmeterol xinafoate: 100 microgam fluticasone và 50 microgam salmeterol xinafoate; 250 microgam fluticasone và 50 microgam salmeterol xinafoate; 500 fluticasone và 50 microgam salmeterol xinafoate mỗi lần hít.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Fluticasone propionate là một corticosteroid tổng hợp có nguyên tử fluor gắn vào khung steroid. Fluticasone propionate chủ yếu có tác dụng của glucocorticoid. Cơ chế tác dụng của các corticosteroid dùng tại chỗ là sự phối hợp 3 tính chất quan trọng: Chống viêm, chống ngứa và tác dụng co mạch. Tác dụng của thuốc một phần do liên kết với thụ thể steroid. Các corticosteroid giảm viêm bằng cách làm ổn định màng lysosom của bạch cầu, ức chế tập trung đại thực bào trong các vùng bị viêm, giảm sự bám dính của bạch cầu với nội mô mao mạch, giảm tính thấm thành mao mạch, giảm các thành phần bô thể, đối kháng tác dụng của histamin và sự giải phóng kinin từ các cơ chất, giảm tăng sinh các nguyên bào sợi, giảm lắng đọng collagen và sau đó giảm tạo thành sẹo ở mô.

Các corticosteroid, đặc biệt là các corticosteroid có fluor có tác dụng chống phân bào ở nguyên bào sợi da và biểu bì.

Fluticasone propionate là corticosteroid dùng tại chỗ có độ thanh thải bước đầu qua gan rất lớn, dẫn đến sinh khả dụng toàn thân rất thấp.

Điều đó làm giảm nguy cơ tác dụng phụ toàn thân sau khi dùng thuốc theo đường hít, ngay cả khi hít với liều rất cao.

Điều trị hen: Viêm là một yếu tố quan trọng trong sinh bệnh học của hen, hiệu quả trong điều trị hen của glucocorticoid là do tác dụng chống viêm của thuốc.

Glucocorticoid không có tác dụng trong điều trị cơn hen cấp, nhưng rất cần để ngăn ngừa những cơn hen mới. Dạng phun sương dùng theo đường hít của fluticason propionat được chỉ định để điều trị duy trì phòng ngừa cơn hen. Thuốc còn được chỉ định cho những người bệnh cần phải dùng corticosteroid theo đường uống để điều trị hen; theo thời gian, nhiều người trong số họ có thể giảm liều hoặc không cần dùng corticosteroid theo đường uống.

Những người bệnh hen mà cần phải dùng chất chủ vận beta₂-adrenergic như salbutamol hoặc terbutalin từ 4 lần/tuần trở lên, cũng cần phải điều trị lâu dài với glucocorticoid theo đường hít. Với mục đích này ta nên chọn những glucocorticoid có tác dụng toàn thân rất ít như fluticason propionat. Những người bệnh hen đã được điều trị duy trì bằng glucocorticoid theo đường hít cho thấy triệu chứng hen được cải thiện và giảm được số lần phải “điều trị cấp cứu” bằng thuốc chủ vận beta-adrenergic.

Fluticason propionat có tác dụng tương đối nhanh và cải thiện được tình trạng hen trong vòng 24 giờ sau khi hít thuốc, mặc dù vẫn chưa đạt được tác dụng tối đa trong 1 - 2 tuần hoặc lâu hơn sau khi bắt đầu điều trị. Sự cải thiện, có nghĩa là giảm tính tăng phản ứng của phế quản, có thể tiếp tục trong một số tháng.

Với mọi người bệnh, cần phải điều chỉnh về liều thấp nhất có hiệu quả, khi hen đã ổn định, để giảm tác dụng phụ. Những người bệnh không đáp ứng đủ với liều ban đầu sau 2 tuần điều trị có thể dùng liều cao hơn. Sự an toàn và hiệu quả khi hít fluticason propionat vượt quá liều khuyến cáo vẫn chưa được xác định.

Điều trị thất bại thường do hít không đúng kỹ thuật, vì vậy điều rất quan trọng là thầy thuốc phải hướng dẫn cho người bệnh biết cách sử dụng đúng. Sử dụng buồng hít khi dùng liều cao corticosteroid theo đường hít sẽ làm giảm tác dụng phụ và cải thiện hiệu quả hít.

Điều trị viêm mũi dị ứng quanh năm hoặc theo mùa: Tác dụng của fluticason propionat trong điều trị viêm mũi dị ứng là do thuốc làm giảm giải phóng các chất trung gian gây viêm, các chất đó tạo ra các triệu chứng dị ứng như ngứa, hắt hơi, chảy nước mũi và phù. Người bệnh phải sử dụng thuốc theo khoảng cách đều đặn như hướng dẫn vì hiệu quả điều trị tùy thuộc vào việc sử dụng thuốc đều đặn.

Các triệu chứng thường nhẹ bớt trong vòng 12 - 48 giờ sau khi bắt đầu dùng thuốc, tuy nhiên ở một số người bệnh phải tới 2 - 4 ngày sau mới đạt được hiệu quả điều trị tối đa.

Có thể cần phải điều trị thêm bằng uống các thuốc kháng histamin và/hoặc dùng tại chỗ thuốc chống ngạt mũi cho đến khi đạt được đáp ứng lâm sàng.

Ở một số người bị viêm mũi dị ứng theo mùa hoặc quanh năm, đặc biệt những người đang có bệnh hen, có thể cần phải điều trị đồng thời liên tục với corticosteroid theo đường uống hoặc hít qua vùng miệng, thuốc giãn phế quản, kháng histamin, chống ngạt mũi để đạt được hiệu quả tối đa.

Có thể xảy ra giảm nhanh tác dụng chống viêm của các corticosteroid khi dùng nhắc lại mặc dù chưa được biết rõ tầm quan trọng trên lâm sàng.

Dược động học

Khi dùng tại chỗ các corticosteroid trên da bình thường còn nguyên vẹn, chỉ một lượng nhỏ thuốc tối đa được chân bì và sau đó vào hệ tuần hoàn chung. Tuy nhiên, sự hấp thu tăng lên đáng kể khi da bị mất lớp keratin, bị viêm hoặc/và bị các bệnh khác ở biểu bì (như vảy nến, eczema).

Tùy theo mức độ thâm, lượng thuốc bôi và tình trạng da ở chỗ bôi thuốc, thuốc được hấp thu nhiều hơn ở bìu, hố nách, mi mắt, mặt và da đầu và được hấp thu ít hơn ở cổ tay, đầu gối, khuỷu tay, lòng bàn tay và gan bàn chân. Thậm chí sau khi rửa chỗ bôi thuốc, corticosteroid vẫn được hấp thu trong thời gian dài, có thể do thuốc được giữ lại ở lớp sừng.

Sinh khả dụng tương đối của thuốc sau khi phun mũi trung bình là dưới 2%. Nếu được hít theo đường miệng thì thuốc vào máu qua phổi và sinh khả dụng của thuốc là 18%.

Qua da, niêm mạc mũi, và phổi, lượng thuốc được hấp thu sẽ phân bố vào cơ, gan, da, ruột, và thận. Một lượng nhỏ thuốc được hấp thu vào hệ tuần hoàn sẽ được chuyển hóa chủ yếu ở gan thành các chất không hoạt tính. Thuốc được thải trừ chủ yếu qua phân dưới dạng không thay đổi và dưới dạng chất chuyển hóa qua thận, một lượng nhỏ chất chuyển hóa (dưới 5%) được đào thải qua nước tiểu.

Chỉ định

Bệnh hen.

Viêm mũi dị ứng quanh năm và viêm mũi dị ứng theo mùa, gây ra bởi lảng động dị nguyên trên niêm mạc mũi dẫn đến phản ứng quá mẫn tức thi. Polyp mũi.

Bệnh phổi mạn tính gây tắc nghẽn (COPD) có viêm phế quản mạn tính (kết hợp với salmeterol xinafoat).

Các bệnh về da:

Eczema: Eczema atopi (dị ứng di truyền), eczema tiết bã, eczema hình đĩa.

Viêm da, viêm da tiếp xúc, viêm da thần kinh. Vảy nến (ngoại trừ dạng vảy nến mảng lan rộng). Liken phẳng, lupus ban đỏ hình đĩa.

Bệnh khác: Fluticason propionat còn được dùng theo đường uống để điều trị viêm đại tràng loét, bệnh Crohn.

Chống chỉ định

Tiền sử quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Nhiễm nấm ở vùng bôi thuốc. Loét ở vùng bôi thuốc.

Herpes, thủy đậu.

Không sử dụng thuốc với mục đích làm giảm co thắt phế quản cấp cho người bệnh hen.

Không dùng làm thuốc đầu tiên để điều trị cơn hen nặng hoặc những giai đoạn hen cấp khác cần phải dùng những biện pháp mạnh.

Không sử dụng thuốc vào niêm mạc mũi cho viêm mũi không dị ứng.

Không sử dụng thuốc bôi da cho trứng cá đỏ.

Thận trọng

Ngừng thuốc đột ngột có thể làm cơn hen xuất hiện trở lại.

Có thể gây suy tuyến thượng thận khi dùng lượng lớn thuốc và bôi trên diện rộng, dài ngày hoặc băng kín.

Thận trọng với người bệnh suy gián chất năng tế bào T hoặc những người bệnh đang điều trị bằng thuốc suy gián miễn dịch khác.

Không dùng tra mắt vì có nguy cơ bị glôcôm gây ra bởi corticosteroid.

Khi sử dụng thuốc phun niêm mạc mũi trong điều trị viêm mũi và thuốc hít trong điều trị hen: Những người sử dụng fluticason propionat vài tháng hoặc lâu hơn có thể bị nhiễm nấm *Candida* hoặc những tác dụng phụ của thuốc lên niêm mạc mũi (khi dùng thuốc phun mũi) hoặc nhiễm nấm *Candida* ở họng (khi dùng theo đường hít để điều trị hen). Khi nhiễm nấm phát triển, cần điều trị tại chỗ hoặc toàn thân cho người bệnh.

Nên thận trọng khi dùng corticosteroid theo đường hô hấp cho người nhiễm lao thể ẩn hoặc lao hoạt động ở đường hô hấp.

Vì glucocorticoid ức chế quá trình lành vết thương, những người vừa mới bị loét vách mũi, phẫu thuật mũi hoặc chấn thương mũi không nên sử dụng fluticason propionat cho đến khi lành vết thương.

Khi sử dụng thuốc trên da:

Khi dùng fluticason propionat trên mảng da rộng không nên băng kín vì tăng nguy cơ nhiễm độc toàn thân.

Những người bệnh bị vảy nến cần được theo dõi cẩn thận vì bệnh có thể nồng lên hoặc tạo vảy nến có mủ.

Dùng fluticason propionat trên các vết thương nhiễm khuẩn mà không cho thêm kháng sinh thích hợp có thể làm cho nhiễm khuẩn lan rộng.

Đối với trẻ em:

Trẻ em dễ bị suy giảm trực tuyến yên - dưới đồi - thượng thận và mắc hội chứng dạng Cushing hơn người lớn vì tỷ lệ diện tích da/cân nặng lớn hơn. Biểu hiện của suy tuyến vô thượng thận bao gồm chậm lớn, không tăng cân. Do vậy, khi dùng cho trẻ em phải hạn chế ở liều tối thiểu cần thiết để đạt hiệu quả điều trị.

Thời kỳ mang thai

Khi cần thiết dùng cho người mang thai có bệnh về da, nên dùng hạn chế với liều thấp nhất. Fluticason propionat còn được sử dụng cho người mang thai bị bệnh hen vì hen gây thiếu oxy dẫn đến nguy hiểm cho bào thai. Glucocorticoid với liều điều trị bình thường có nguy cơ thấp gây quái thai ở người. Liều cao corticosteroid dùng toàn thân có thể có nguy cơ thấp gây giảm sản thương thận ở trẻ sơ sinh, nhưng có lẽ không có nguy cơ này khi dùng bất kỳ một dạng nào theo đường hít, đặc biệt khi dùng fluticason propionat.

Thời kỳ cho con bú

Không nên bôi thuốc lên vú mẹ trước khi cho trẻ bú.

Khi điều trị thuốc tại chỗ cho người mẹ cho con bú, thuốc không gây tác hại cho trẻ bú sữa mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Fluticason propionat ít gây tác dụng phụ, nhưng như tất cả các corticosteroid dùng tại chỗ, thuốc có thể gây quá mẫn hoặc kích thích tại chỗ.

Thường gặp, ADR > 1/100

Khi phun thuốc mũi:

Đường hô hấp: Chảy máu cam, nóng rát mũi, nước mũi có máu, viêm họng, kích thích mũi và ngạt mũi.

Khác: Đau đầu.

Khi sử dụng thuốc theo đường hít để điều trị hen:

Đường hô hấp: Nghiêm nám *Candida* họng miệng, kích thích họng, viêm họng, giọng khàn, ngạt mũi, viêm xoang, chảy nước mũi, đau xoang mũi, tổn thương ở miệng giống nhiễm *Candida*, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên.

Khác: Đau đầu.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Khi phun thuốc mũi:

Đường hô hấp: Hắt hơi, chảy mũi, khô mũi, viêm xoang, viêm phế quản, loét mũi, tổn thương vách mũi.

Khác: Chóng mặt, bệnh về mắt, vị khó chịu, buồn nôn, nôn, nỗi mày đay.

Khi sử dụng thuốc trên da:

Da: Teo da, vân da, nhiễm khuẩn thứ phát, nốt sần, viêm da ở mặt, da nhạy cảm, ngứa, khô da, bong, kích ứng, viêm nang, mụn trứng cá, trứng cá đỏ, giảm sắc tố da.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Khi phun thuốc mũi, hoặc hít thuốc

Đường hô hấp: Nghiêm nám *Candida* ở mũi và/hoặc họng, co thắt phế quản.

Khác: Đục thủy tinh thể, glôcôm.

Khi bôi thuốc trên da:

Nội tiết: Suy vỏ thượng thận.

Da: Nổi ban, râm lông, nhạy cảm.

Nguy cơ tăng tác dụng phụ toàn thân và các phản ứng phụ tại chỗ nếu dùng thuốc thường xuyên, bôi trên diện rộng, hoặc dùng trong thời gian dài cũng như khi điều trị các vùng dễ bị hăm hoặc băng kín chỗ bôi thuốc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Hít thuốc, khi đường hô hấp tăng phản ứng, có thể gây kích ứng không đặc hiệu, vì vậy cần phải hít salbutamol hoặc terbutalin để thông thoáng đường thở trước khi hít glucocorticoid.

Khán tiếng do nhiễm nấm *Candida* ở họng miệng là tác dụng phụ thường gặp. Có thể giảm nguy cơ nhiễm nấm *Candida* bằng cách súc miệng và họng với nước sau mỗi lần hít thuốc và bằng cách dùng buồng hít để giảm lượng thuốc ở khoang miệng. Cần quan tâm đặc biệt đối với những người bệnh chuyển từ dùng corticosteroid toàn thân sang dùng fluticason propionat đường hô hấp và cần theo dõi cẩn thận khả năng suy tuyến thượng thận cấp vì đã xảy ra tử vong do suy thượng thận ở người bị hen khi chuyển từ dùng corticosteroid toàn thân sang dùng corticosteroid theo đường hít ít có tác dụng toàn thân hơn.

Giống như với các thuốc khác điều trị hen dùng theo đường hít, có thể xảy ra co thắt phế quản có thở khò khè tăng lên ngay lập tức sau khi dùng fluticason propionat. Nếu xảy ra co thắt phế quản sau khi dùng thuốc, phải điều trị ngay bằng thuốc giãn phế quản có tác dụng nhanh theo đường hít, ngừng fluticason propionat và thiết lập điều trị thay thế. Nếu có dấu hiệu suy trực dưới đồi - tuyến yên - thượng thận như hạ huyết áp, buồn nôn, nôn, chóng mặt hoặc yếu mệt, nên ngừng thuốc hoặc giảm số lần dùng.

Ngừng thuốc nếu thấy có kích ứng da hoặc viêm da tiếp xúc trong lúc điều trị.

Liều lượng và cách dùng**Dùng thuốc theo đường hít để điều trị hen:**

Người lớn và trẻ em trên 16 tuổi: Liều ban đầu và liều cao nhất của thuốc được khuyến cáo dựa trên điều trị hen trước đó, như sau:

Điều trị từ trước	Liều ban đầu	Liều tối đa
Chỉ dùng thuốc giãn phế quản	88 microgam, 2 lần hàng ngày	440 microgam, 2 lần hàng ngày
Hít corticosteroid	88 - 220 microgam, 2 lần hàng ngày	440 microgam, 2 lần hàng ngày
Uống corticosteroid	880 microgam, 2 lần hàng ngày	880 microgam, 2 lần hàng ngày

Từ 4 - 16 tuổi: 50 - 100 microgam, 2 lần hàng ngày, khi cần có thể điều chỉnh liều dùng của thuốc.

Trẻ em dưới 4 tuổi: Không nên sử dụng.

Dùng thuốc phun mũi để điều trị viêm mũi dị ứng theo mùa hoặc quanh năm:

Người lớn: Liều ban đầu khuyến cáo là 200 microgam/ngày (100 microgam cho mỗi bên mũi) dùng một lần hàng ngày hoặc chia thành 2 liều (dùng lúc 8 giờ sáng và 8 giờ tối), sau một số ít ngày đều dùng thuốc có thể giảm liều và duy trì ở liều 100 microgam/ngày, dùng một lần.

Tổng liều tối đa cho một ngày không nên vượt quá 400 microgam.

Dùng thuốc cho thiếu niên và trẻ em trên 12 tuổi: Liều ban đầu là 100 microgam/ngày, nếu đáp ứng không đủ hoặc bệnh nặng có thể dùng liều 200 microgam/ngày, sau đó giảm xuống 100 microgam/ngày.

Tổng liều tối đa cho một ngày không nên vượt quá 200 microgam.

Trẻ em dưới 12 tuổi: Không nên dùng.

Dùng kem hoặc thuốc mỡ để điều trị các bệnh về da:

Bôi lên vùng da bị bệnh một lớp mỏng, 1 - 2 lần mỗi ngày, tùy theo tình trạng nặng hay nhẹ.

Khi cần băng kín, phải rửa sạch vùng da cần bôi thuốc, bôi thuốc rồi băng bằng loại băng thích hợp, có thể dùng miếng gạc nóng, ấm. Không nên băng khi bôi thuốc cho trẻ em hoặc bôi trên mặt.

Thuốc kem đặc biệt thích hợp với bề mặt ẩm hoặc rỉ nước và các nếp gấp của cơ thể. Thuốc mỡ thích hợp cho loại da khô, vết thương có vảy.

Để điều trị polyp mũi: Nhỏ 200 microgam vào mỗi lỗ mũi, ngày 1 đến 2 lần trong ít nhất từ 4 đến 6 tuần.

Trước khi sử dụng thuốc: Đọc kỹ và làm theo đúng những hướng dẫn sử dụng thuốc đính kèm với mỗi sản phẩm thuốc.

Tương tác thuốc

Sử dụng đồng thời dạng thuốc xịt mũi fluticasone propionate với những corticosteroid dùng theo đường hít và/hoặc theo đường toàn thân có thể làm tăng nguy cơ cường vỏ tuyến thượng thận và/hoặc ức chế trực dưới đồi - tuyến yên - thượng thận. Các thuốc tác động lên isoenzyme 3A4 của cytochrome P₄₅₀ ở gan ảnh hưởng lên chuyển hóa của fluticasone.

Ketoconazol (liều 200 mg 1 lần/ngày) làm tăng nồng độ fluticasone trong huyết tương.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ 20 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Quá liều mạn tính của thuốc có thể dẫn đến những biểu hiện của cường vỏ tuyến thượng thận, ức chế chức năng của trực dưới đồi - tuyến yên - thượng thận như mệt mỏi, yếu cơ, thay đổi tâm thần, đau cơ và khớp, tróc da, khó thở, chán ăn, buồn nôn và nôn, sốt, tăng glucose huyết, tăng huyết áp và mất nước. Trong trường hợp đó cần điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ, ngừng dùng fluticasone propionate. Có thể cần phải giảm dần liều điều trị trước khi ngừng hẳn.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Allegro Nasal Spray; Flixonase; Flixotide Evohaler; Flixotide Nebules; Flunex AQ; Schazoo Fluticasone; Teva Fluticasone.

FOLINAT CALCI

Tên chung quốc tế: Calcium folinate.

Mã ATC: V03AF03.

Loại thuốc: Thuốc giải độc các thuốc đối kháng acid folic.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén chứa folinat calci (biểu thị dưới dạng acid folinic): 15 mg. Viên nang chứa folinat calci (biểu thị dưới dạng acid folinic): 5 mg; 25 mg.

Dung dịch tiêm chứa folinat calci (biểu thị dưới dạng acid folinic): 3 mg/ml; 7,5 mg/ml; 10 mg/ml.

Bột folinat calci để pha dung dịch tiêm (biểu thị dưới dạng acid folinic): Lọ 15 mg; lọ 30 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Acid folinic là dẫn xuất 5-formyl của acid tetrahydrofolic, dạng có hoạt tính của acid folic. Acid folinic tham gia như một đồng yếu tố

của thymidylate synthetase, enzym chủ chốt trong tổng hợp DNA. Acid folinic là một chất đối kháng hóa sinh và được dùng chủ yếu làm thuốc giải độc các thuốc đối kháng acid folic như methotrexate, chất này phong bế sự biến đổi acid folic thành tetrahydrofolate bằng cách gắn với enzym dihydrofolate reductase. Acid folinic không phong bế tác dụng kháng vi sinh vật của các thuốc đối kháng folate như trimethoprim hoặc pyrimethamine nhưng có thể làm giảm độc tính huyết học của các thuốc này. Acid folinic cũng được dùng làm thuốc phụ trợ cho fluorouracil trong điều trị ung thư đại - trực tràng. Acid folinic được dùng dưới dạng folinat calci hoặc folinat natri mặc dù các liều được biểu thị dưới dạng acid folinic.

Dược động học

Folinat calci được hấp thu tốt sau các liều uống hoặc tiêm bắp, và khác với acid folic, được biến đổi nhanh thành các folate có hoạt tính sinh học. Sự hấp thu folinat calci sau khi uống có thể bão hòa, với sinh khả dụng khoảng 97% cho một liều 25 mg, 75% cho 50 mg, và 37% cho 100 mg. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của acid folinic đạt được khoảng 10 phút sau một liều tiêm tĩnh mạch, sinh khả dụng giống như với các liều tiêm bắp nhưng nồng độ đỉnh trong huyết tương thấp hơn. Folinat natri được coi là tương đương sinh học với folinat calci.

Folate được tập trung trong gan và dịch não tủy mặc dù được phân bố trong tất cả các mô của cơ thể. Chất chuyển hóa chủ yếu của acid folinic là acid-5-methyl-tetrahydrofolic (chất này được sản sinh chủ yếu ở gan và niêm mạc ruột). Nửa đời cuối cùng toàn bộ của các chất chuyển hóa có hoạt tính của folinat calci dùng ngoài đường tiêu hóa là khoảng 6 giờ. Folate được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu, một lượng nhỏ vào phân.

Chỉ định

Phòng và điều trị ngộ độc do các chất đối kháng acid folic (thí dụ khi dùng liều cao methotrexate). Dùng phối hợp với fluorouracil trong điều trị ung thư đại - trực tràng.

Phòng và điều trị thiếu máu nguyên hồng cầu không lò do thiếu folate trong quá trình điều trị một số thuốc như pyrimethamine, trimethoprim, sulfasalazine...

Chống chỉ định

Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với acid folinic hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Ở bệnh nhân cao tuổi hoặc suy thận, cần đánh giá lại một cách đều đặn mối tương quan lợi ích/nguy cơ của việc dùng methotrexate. Cần giám sát sự thải trừ methotrexate thông qua các thông số được động học. Để dự phòng ngộ độc do methotrexate, khi xảy ra nôn phải truyền dịch để bổ sung nước và cho người bệnh dùng folinat calci ngoài đường tiêu hóa.

Folinat calci là một thuốc đối kháng methotrexate, không dùng thuốc đó đồng thời với methotrexate, trừ trường hợp cần làm mất tác dụng của methotrexate.

Thời kỳ mang thai

Không biết acid folinic có gây hại hay không, nhưng sử dụng thuốc vẫn có lợi hơn so với nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Không biết acid folinic có vào trong sữa hay không, không cho con bú trong thời gian dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Acid folinic có độc tính thấp trên người, ngay cả sau khi dùng dài ngày.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Miễn dịch: Phản ứng quá mẫn, kể cả phản ứng phản vệ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

TKTW: Sốt (sau khi tiêm), mất ngủ, tình trạng kích động, trầm cảm.
Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa.

Liều lượng và cách dùng

Acid folinic được dùng dưới dạng folinat calci hoặc natri mặc dù các liều được biểu thị dưới dạng acid folinic. 1,08 mg folinat calci khan, hoặc 1,09 mg folinat natri tương đương với khoảng 1 mg acid folinic. Folinat calci được dùng uống, tiêm bắp hoặc truyền tĩnh mạch, hoặc tiêm tĩnh mạch; tiêm tĩnh mạch được tiến hành trong năm đến mươi phút vì thuốc chứa calci; khi truyền tĩnh mạch tốc độ tối đa được khuyến cáo tương đương với acid folinic 160 mg/phút. Liều uống không được lớn hơn 25 đến 50 mg/lần vì sự hấp thu có thể bão hòa. Folinat natri được tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch.

Trong trường hợp do vô ý dùng quá liều một thuốc đối kháng acid folic (như methotrexat), phải dùng acid folinic ngay khi có thể và tốt nhất là trong giờ đầu tiên. Khuyến cáo dùng các liều bằng hoặc lớn hơn liều methotrexat. Hoặc đối với các liều lớn hoặc quá liều methotrexat, có thể truyền tĩnh mạch folinat calci với một liều tương đương 75 mg acid folinic trong vòng 12 giờ, tiếp theo đó tiêm bắp liều 12 mg cứ 6 giờ một lần, cho 4 liều. Mặc dù vincristin không phải là một thuốc đối kháng acid folic, acid folinic cũng được đề xuất dùng đối với một số biểu hiện độc tính của quá liều vincristin.

Acid folinic được dùng phối hợp với trị liệu chống ung thư dùng liều cao methotrexat để làm giảm độc tính của methotrexat (*liệu pháp giải cứu bằng acid folinic*). Liệu pháp giải cứu bằng folinat calci cần thiết khi dùng methotrexat với các liều lớn hơn 500 mg/m². Liệu pháp giải cứu này có thể được xem xét đối với bệnh nhân dùng các liều methotrexat thấp hơn.

Phải điều chỉnh liều lượng và thời gian áp dụng liệu pháp giải cứu bằng acid folinic tùy theo chế độ dùng thuốc methotrexat và khả năng thanh thải thuốc chống ung thư của bệnh nhân; nhiều chế độ điều trị chống ung thư bao gồm các biện pháp giải cứu thích hợp. Nói chung thông tin về sản phẩm ở nước Anh khuyến cáo liều folinat calci đầu tiên tương đương với 15 mg acid folinic (6 đến 12 mg/m²) được dùng 12 đến 24 giờ (thường 24 giờ) sau khi bắt đầu truyền methotrexat. Cùng liều như vậy được dùng cứ 6 giờ một lần trong 24 giờ, lúc đầu tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch, nhưng chuyển sang dạng thuốc uống sau một liều hoặc nhiều liều tiêm. Vào cuối thời gian này (48 giờ sau khi bắt đầu lần truyền methotrexat đầu tiên), do nồng độ methotrexat còn lại. Nếu nồng độ đó thấp hơn nồng độ ngưỡng 0,5 micromol/lít, thường tiếp tục dùng cùng liều đó trong 48 giờ thêm nữa. Nếu nồng độ đó cao hơn 0,5 micromol/lít, các liều folinat calci dùng thêm được điều chỉnh tùy theo nồng độ methotrexat như sau, và được cho cứ 6 giờ một lần trong 48 giờ thêm nữa hoặc cho tới khi nồng độ methotrexat trong huyết thanh giảm xuống dưới 0,05 micromol/lít (tức là 1/10 của nồng độ ngưỡng).

Nếu nồng độ methotrexat trong huyết thanh > 0,5 micromol/lít: Dùng liều folinat calci tương đương với 15 mg/m² acid folinic. Nếu nồng độ methotrexat trong huyết thanh > 1 micromol/lít: Dùng liều folinat calci tương đương với 100 mg/m² acid folinic. Nếu nồng độ methotrexat trong huyết thanh > 2 micromol/lít: Dùng liều folinat calci tương đương với 200 mg/m² acid folinic. Ở bệnh nhân đã dùng các liều methotrexat dưới 100 mg, và ở họ liệu pháp giải cứu được coi là thích hợp, có thể dùng liều uống acid folinic 15 mg cứ 6 giờ một lần trong 48 đến 72 giờ là đủ. Ngoài ra các biện pháp để đảm bảo sự bài tiết nhanh chóng methotrexat (duy trì hiệu suất tiết niệu cao và kiềm hóa nước tiểu) là các phần cần thiết trong liệu pháp giải cứu. Phải theo dõi hàng

ngày chức năng thận.

Để dự phòng độc tính của trimetrexat: Acid folinic được dùng trong khi điều trị và trong 72 giờ sau liều trimetrexat cuối cùng. Liều thường dùng là acid folinic 20 mg/m², cứ 6 giờ một lần, uống hoặc tiêm tĩnh mạch trong 5 đến 10 phút; liều hàng ngày được điều chỉnh tùy theo độc tính. Trong trường hợp ngộ độc trimetrexat (như có thể xảy ra khi dùng trimetrexat liều cao mà không dùng acid folinic), có thể tiêm tĩnh mạch acid folinic, sau khi đã ngừng trimetrexat, với liều 40 mg/m², cứ 6 giờ một lần trong 3 ngày.

Dối với độc tính của trimethoprim: Tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp acid folinic 3 - 10 mg/ngày sau khi ngừng thuốc cho đến khi các số lượng tế bào máu phục hồi.

Dối với độc tính của pyrimethamin (như có thể xảy ra trong trị liệu với liều thấp kéo dài hoặc trị liệu với liều cao): Tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp acid folinic 5 - 50 mg/ngày trong thời gian điều trị và điều chỉnh tùy theo các số lượng tế bào máu.

Acid folinic cũng được dùng phối hợp với fluorouracil để làm tăng tác dụng độc tố bao trong điều trị ung thư đại - trực tràng giai đoạn muộn. Dùng cả chế độ acid folinic liều cao (liều chuẩn acid folinic 200 mg/m²), tiếp theo là fluorouracil và chế độ liều thấp (20 mg/m²). Acid folinic cũng như acid folic, có hiệu lực trong điều trị thiếu máu nguyên hồng cầu không lò do thiếu folat. Dùng các liều uống 15 mg acid folinic mỗi ngày. Nếu tiêm bắp, khuyến cáo dùng liều tối đa 1 mg mỗi ngày vì liều cao hơn cũng không có hiệu quả nhiều hơn. Không dùng acid folinic đối với thiếu máu nguyên hồng cầu không lò do thiếu vitamin B₁₂.

Liều lượng cho trẻ em:

Điều trị thiếu máu nguyên hồng cầu không lò do thiếu folat: Uống: Trẻ em < 12 tuổi: Acid folinic 250 microgam/kg, ngày một lần. Trẻ em 12 - 18 tuổi: Acid folinic 15 mg, ngày một lần.

Điều trị rối loạn chuyển hóa dẫn đến thiếu folat: Uống hoặc truyền tĩnh mạch:

Trẻ em ≤ 18 tuổi: Acid folinic 15 mg, ngày một lần.

Dự phòng thiếu máu nguyên hồng cầu không lò kết hợp với việc điều trị bệnh nhiễm *Toxoplasma* bẩm sinh với pyrimethamin và sulfadiazin: Uống:

Trẻ sơ sinh: Acid folinic 5 mg, 3 lần/tuần (tăng lên đến 20 mg, 3 lần/tuần nếu giảm bạch cầu trung tính).

Trẻ nhỏ 1 tháng - 1 tuổi: Acid folinic 10 mg, 3 lần/tuần.

Tương tác thuốc

Việc dùng đồng thời folinat calci với các thuốc chống co giật phenobarbital, primidon, phenytoin làm giảm nồng độ trong huyết tương của các thuốc chống co giật do làm tăng sự chuyển hóa ở gan. Việc dùng đồng thời folinat calci với 5-fluorouracil làm tăng độc tính cũng như tác dụng chống ung thư của fluorouracil, đặc biệt là trên đường tiêu hóa.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 20 - 25 °C. Dung dịch folinat calci đã pha trong dịch vô khuẩn để tiêm truyền phải dùng ngay sau khi pha.

Tương kỵ

Không được trộn lẫn folinat calci với 5-fluorouracil vì gây tua.

Quá liều và xử trí

Acid folinic không độc: Chưa thấy trường hợp quá liều nào, kể cả khi dùng liều cao. Trên thực tế, chỉ có liều cần dùng cho cơ thể là được sử dụng, phần còn lại được thải trừ.

Thông tin quy chế

Folinat calci 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

Calcium Folinate; Capoluck; Ceravile; Folinato; Hixonal; Rescuvolin.

**FORMOTEROL FUMARAT
(Eformoterol fumarat)**

Tên chung quốc tế: Formoterol fumarate.

Mã ATC: R03AC13.

Loại thuốc: Kích thích chọn lọc thụ thể beta₂-adrenergic, tác dụng kéo dài.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang chứa bột khô để hít qua miệng: Formoterol fumarate 6 microgam hoặc 12 microgam/nang. Dùng cùng với dụng cụ đặc biệt để đưa thuốc.

Xịt định liều, chứa bột khô để hít qua miệng: Formoterol fumarate 6 microgam hoặc 12 microgam/liều.

Xịt định liều phun mù để hít qua miệng: Formoterol fumarate 12 microgam/liều.

Dung dịch để hít qua miệng: Formoterol fumarate dihydrat tương đương 10 microgam formoterol fumarate/1 ml (lọ 2 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Formoterol là một thuốc giãn phế quản tác dụng kéo dài, có tác dụng kích thích chọn lọc thụ thể beta₂-adrenergic chủ yếu được tìm thấy trên cơ trơn phế quản. Formoterol có cấu trúc và tác dụng được lý tưởng tự các thuốc kích thích chọn lọc thụ thể beta₂ khác như salmeterol, albuterol. Thuốc làm tăng nồng độ cyclic-3',5'-adenosin monophosphat (AMP vòng) nhờ kích thích adenylcyclase nội bào là chất xúc tác chuyển adenosin triphosphat (ATP) thành AMP vòng. Nồng độ AMP vòng tăng lên làm giãn cơ trơn phế quản và ức chế giải phóng các chất trung gian gây phản ứng quá mẫn tức thì (như histamin, leukotriene).

Các dữ liệu hiện có cho thấy formoterol có thời gian xuất hiện tác dụng ngắn hơn nhưng độ dài tác dụng và hiệu quả giãn phế quản tương tự như salmeterol.

Sau khi hít một liều đơn, tác dụng giãn phế quản của thuốc xuất hiện trong vòng 1 đến 3 phút, tác dụng tối đa sau 2 giờ và kéo dài tác dụng trong khoảng 12 giờ.

Dược động học

Sau khi hít, formoterol nhanh chóng được hấp thu, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khoảng 5 đến 10 phút.

Tỉ lệ liên kết với protein huyết tương của thuốc là 61 - 64%.

Thuốc được chuyển hóa chủ yếu nhờ glucuronyl hóa trực tiếp; O-demethyl hóa (liên quan đến CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 và CYP2A6 của gan) và liên hợp glucuronyl.

Hoạt chất ban đầu và các chất chuyển hóa được thải trừ hoàn toàn khỏi cơ thể: Khoảng 2/3 liều dùng theo đường miệng được thải trừ qua nước tiểu và 1/3 được thải trừ qua phân. Sau khi hít, khoảng 6 - 9% liều hít được bài xuất dưới dạng không đổi qua nước tiểu. Độ thanh thải thận của formoterol là 150 ml/phút. Nửa đời thải trừ sau khi hít thuốc được ước tính là khoảng 10 giờ. Không rõ thuốc có bị thải loại bởi thẩm tách máu hay không.

Chỉ định

Hen phế quản: Formoterol sử dụng phối hợp với các thuốc kiểm soát hen lâu dài (ví dụ corticoid dạng hít) được chỉ định để điều trị hen và ngăn ngừa co thắt phế quản ở người lớn và trẻ em trên 5 tuổi, bị bệnh tắc nghẽn đường thở có hồi phục, bao gồm cả những người bệnh có triệu chứng hen ban đêm.

Điều trị duy trì cho người bệnh bị tắc nghẽn đường thở mạn tính,

bao gồm cả viêm phế quản và khí thũng.

Ngăn ngừa co thắt phế quản do gắng sức ở người lớn và trẻ em trên 5 tuổi, chỉ sử dụng khi cần.

Chống chỉ định

Không dùng cho những người quá mẫn với formoterol hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc hoặc các thuốc chủ vận beta₂ khác.

Chống chỉ định sử dụng formoterol cho người bệnh hen mà không dùng đồng thời các thuốc kiểm soát hen lâu dài như corticoid dạng hít.

Không sử dụng formoterol là thuốc điều trị chính cho các trường hợp lâm sàng hen, hen cấp tính hoặc giai đoạn cấp của tắc nghẽn đường thở mạn tính cần được điều trị tích cực.

Thận trọng

Với người bệnh hen là trẻ em hoặc thanh thiếu niên, nên sử dụng chế phẩm phối hợp cố định liều dạng hít của formoterol với một corticoid để đảm bảo tuân thủ điều trị tốt.

Không bắt đầu điều trị bằng formoterol cho người bệnh hen hoặc tắc nghẽn đường thở mạn tính đang tiến triển bệnh xấu đi. Formoterol không được chỉ định cho các triệu chứng hen hoặc co thắt phế quản cấp tính.

Không sử dụng formoterol cho những người bệnh hen đã kiểm soát được bệnh với corticoid liều thấp hoặc trung bình.

Sử dụng formoterol đường hít làm tăng nguy cơ tử vong hoặc các sự cố nghiêm trọng liên quan đến hen phế quản (co thắt phế quản nghịch lý, cơn bộc phát hen dữ dội).

Thận trọng khi sử dụng formoterol cho người bị bệnh tim mạch (như thiếu máu cục bộ cơ tim, loạn nhịp tim hay phình mạch, suy tim nặng, tăng huyết áp nặng chưa được kiểm soát), người bệnh bị co giật, đái tháo đường hoặc nhiễm toan keton, u tế bào ura crom, nhiễm độc tuyển giáp, người bệnh có đáp ứng bất thường với các amin cường giao cảm, do nguy cơ làm bệnh trầm trọng hơn.

Không được phối hợp formoterol với các thuốc kích thích thụ thể beta₂ tác dụng kéo dài khác. Không sử dụng thuốc quá liều tối đa được khuyến cáo do các trường hợp tử vong đã được ghi nhận.

Đã ghi nhận những trường hợp phản ứng quá mẫn khi sử dụng formoterol (bao gồm phản ứng phản vệ, mày đay, phù mạch, ban da và co thắt phế quản).

Do chế phẩm bột để hít có chứa protein sữa, cần thận trọng với bệnh nhân bị dị ứng protein sữa nghiêm trọng.

Tương tự như các thuốc kích thích thụ thể beta₂ khác, formoterol có thể gây giảm kali huyết đáng kể. Phải đặc biệt thận trọng trong hen nặng do nguy cơ này tăng lên khi giảm oxygen mô. Sử dụng đồng thời với các dẫn chất xanthin, các steroid hoặc các thuốc lợi tiểu cũng làm tăng nguy cơ giảm kali huyết. Cần giám sát nồng độ kali huyết trong những trường hợp này.

Formoterol có tác dụng không mong muốn là run, đánh trống ngực làm ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc điều khiển máy móc.

Không sử dụng thuốc cho trẻ có dung tích thở dưới 16 lít/phút do không phát huy được hiệu quả của thuốc dùng đường hít.

Độ an toàn và hiệu quả lâm sàng của dạng dung dịch để hít chưa được xác lập ở trẻ dưới 18 tuổi và của dạng bột để hít chưa được xác lập ở trẻ dưới 5 tuổi.

Không cần hiệu chỉnh liều thuốc khi dùng cho người cao tuổi, bệnh nhân suy gan hoặc suy thận.

Thời kỳ mang thai

Chưa có các nghiên cứu đầy đủ và có đối chứng của formoterol được thực hiện trên phụ nữ có thai. Chỉ sử dụng formoterol cho phụ nữ mang thai sau khi cân nhắc kỹ, thấy lợi ích vượt trội nguy cơ. Thuốc có ảnh hưởng đến co thắt tử cung, vì vậy cần cân nhắc lợi ích nguy cơ khi sử dụng trong quá trình chuyển dạ.

Thời kỳ cho con bú

Không rõ thuốc có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Nên tránh sử dụng formoterol cho phụ nữ nuôi con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tim mạch: Đánh trống ngực, đau ngực.

Thần kinh trung ương: Lo âu, chóng mặt, sốt, mất ngủ, khó phát âm, nhức đầu.

Da: Ngứa, ban da.

Tiêu hóa: Tiêu chảy, buồn nôn, khô miệng, nôn, đau bụng, khó tiêu, viêm dạ dày ruột.

Thần kinh cơ và xương: Co cứng cơ, run.

Hô hấp: Nhiễm khuẩn, hen trầm trọng hơn, viêm phế quản, viêm họng, viêm xoang, khó thở, viêm amidan.

Ít gặp, ADR < 1/100, giới hạn ở các phản ứng nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng:

Tình trạng hen xấu đi cấp tính, phản ứng phản vệ (hạ huyết áp trầm trọng, phù mạch), tình trạng kích thích, đau ngực, loạn nhịp tim, co thắt phế quản nghịch lý, mệt, tăng đường huyết, tăng huyết áp, hạ kali huyết, không dung nạp glucose, khó chịu, nhiễm toan chuyển hóa, nhịp tim nhanh.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Đặc biệt thận trọng ở người bệnh dùng formoterol mà có bất kỳ hiện tượng nào sau đây xuất hiện: Bệnh thiếu máu cơ tim, nhồi máu cơ tim, tăng huyết áp nặng, loạn nhịp tim và suy tim nặng. Cần ngừng ngay formoterol và lựa chọn phương thức điều trị khác. Nếu xuất hiện co thắt phế quản nghịch lý, phải ngừng thuốc ngay và bắt đầu liệu pháp thay thế.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Dùng thuốc theo đường hít qua miệng.

Liều lượng

Hen phế quản:

Liều cho người lớn và trẻ em trên 5 tuổi: 12 microgam (1 viên nang)/lần, 2 lần/ngày vào sáng và tối. Liều tối đa: 24 microgam, 2 lần/ngày. Dùng phối hợp với corticoid đường hít.

Điều trị duy trì cho các bệnh nhân bị tắc nghẽn đường thở mạn tính (bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên):

Viên nang để hít: 12 microgam (1 viên nang)/lần, 2 lần/ngày vào sáng và tối. Liều tối đa: 24 microgam, 2 lần/ngày. Dung dịch để hít: 20 microgam/lần, 2 lần/ngày. Liều tối đa: 40 microgam, 2 lần/ngày.

Ngăn ngừa co thắt phế quản do gắng sức:

Liều cho người lớn và trẻ em trên 5 tuổi: 12 - 24 microgam, 15 - 30 phút trước khi thực hiện hoạt động gắng sức.

Tương tác thuốc

Hết sức thận trọng khi dùng formoterol đồng thời với các thuốc có thể làm kéo dài khoảng QT như kháng histamin (terfenadin, astemizol, mizolastine), thuốc chống loạn nhịp (quinidin, disopyramide, procainamide), erythromycin, thuốc chống trầm cảm ba vòng do nguy cơ loạn nhịp thất.

Sử dụng formoterol đồng thời với IMAO hoặc thuốc chống trầm cảm ba vòng làm tăng tác dụng của thuốc kích thích beta₂ đối với hệ tim mạch. Vì vậy cần thận trọng khi sử dụng formoterol đồng thời hoặc trong vòng 2 tuần sau khi ngừng sử dụng IMAO hoặc thuốc chống trầm cảm 3 vòng.

Dùng phối hợp với dẫn chất xanthin, steroid hoặc thuốc lợi tiểu có thể làm tăng tác dụng hạ kali huyết của thuốc kích thích beta₂. Giảm kali huyết có thể làm tăng nhạy cảm đối với loạn nhịp tim ở người dùng digitalis.

Dùng formoterol với các thuốc giống giao cảm theo bát cứ đường dùng nào cũng có nguy cơ làm hiệp đồng tác dụng dược lý và tác dụng không mong muốn, cần thận trọng.

Các thuốc chẹn beta (ngay cả ở dạng thuốc nhỏ mắt) có thể làm giảm hoặc đối kháng tác dụng của formoterol. Lựa chọn thuốc chẹn thụ thể beta chọn lọc trên tim nếu cần sử dụng đồng thời với formoterol.

Dùng đồng thời formoterol với các khí gây mê halogen làm tăng nguy cơ loạn nhịp tim.

Độ ổn định và bảo quản

Giữ thuốc nguyên trong bao bì ban đầu. Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30 °C, tránh nóng và ẩm. Chỉ lấy thuốc ra khỏi bao bì ngay trước khi sử dụng.

Quá liều và xử trí

Quá liều formoterol có thể gây tác dụng không mong muốn đặc trưng của thuốc kích thích beta₂-adrenergic như buồn nôn, nôn, nhức đầu, run, ngủ gà, đánh trống ngực, tim đập nhanh, loạn nhịp thất, tăng giảm huyết áp, nhiễm acid chuyển hóa, giảm kali huyết và tăng glucose huyết.

Xử trí quá liều:

Điều trị hỗ trợ và triệu chứng, theo dõi các dấu hiệu sinh tồn. Có thể sử dụng các thuốc chẹn beta chọn lọc trên tim nhưng cần hết sức thận trọng. Theo dõi nồng độ kali huyết.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Atimos; Newitock tabs.

FOSCARNET NATRI

Tên chung quốc tế: Foscarnet sodium.

Mã ATC: J05AD01.

Loại thuốc: Kháng virus (toàn thân).

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ 250 ml và 500 ml để tiêm truyền, chứa natri foscarnet hexahydrat 24 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Foscarnet natri (trinatri phosphonoformate) là một chất tương tự hữu cơ của pyrophosphate vô cơ có tác dụng ức chế sao chép của herpesvirus bao gồm cytomegalovirus (CMV) và herpes simplex typ 1 và 2 (HSV-1 và HSV-2). Thuốc có tác dụng kim virus. Dùng thuốc hàng ngày, nồng độ RNA của HSV-1 giảm nhiều trong vòng 1 tuần, tuy vậy nghỉ thuốc 1 tuần số lượng virus trở lại như lúc đầu. Foscarnet natri có tác dụng kháng virus nhờ ức chế chọn lọc ở vị trí gắn pyrophosphate trên polymerase DNA đặc hiệu của virus ở nồng độ không tác động đến polymerase DNA tế bào người. Foscarnet natri không cần phải hoạt hóa (phosphoryl hóa) bằng thymidine kinase (TK) hoặc các kinase khác, do đó có hoạt tính *in vitro* chống lại chủng đột biến HSV thiếu thymidine kinase (TK) và chủng đột biến CMV UL 97. Như vậy, chủng HSV kháng acyclovir hoặc chủng CMV kháng ganciclovir có thể nhạy cảm với foscarnet natri. Tuy vậy, chủng đột biến kháng acyclovir hoặc ganciclovir do biến đổi ở polymerase DNA của virus có thể kháng foscarnet natri. Phối hợp foscarnet natri với ganciclovir *in vitro* đã chứng tỏ tăng tác dụng.

Nồng độ thuốc cần thiết để ức chế 50% virus tăng trưởng ở môi trường

nuôi cấy (IC_{50}) biến đổi nhiều tùy theo phương pháp thử nghiệm: IC_{50} của CMV trung bình 269 micromol/lít (50 - 800 micromol/lít) HSV-1, HSV-2: 10 - 130 micromol/lít; CMV kháng ganciclovir: 190 micromol/lít; virus herpes simplex thiếu thymidin kinase: 67 micromol/lít; chủng đột biến polymerase DNA của virus herpes simplex: 5 - 443 micromol/lít.

Phản ứng: Nghiên cứu *in vitro* cho thấy foscarnet natri có tác dụng chống HIV, HBV, virus influenza (chủng A Victoria và B Hongkong) và tất cả 5 loại virus herpes ở người (HSV-1, HSV-2, CMV, varicella zoster virus, Epstein-Barr virus).

Dược động học:

Dược động học của foscarnet phức tạp vì có tần suất cao tồn thương thận, trong khi điều trị thuốc lảng đọng và giải phóng từ từ foscarnet từ xương. Như vậy, đánh giá nửa đời phụ thuộc vào thời gian điều trị foscarnet và thời gian theo dõi.

Hấp thu: Thuốc hấp thu kém qua đường uống. Hấp thu qua đường uống không đủ để ức chế sao chép HIV hoặc điều trị nhiễm CMV ở người bị AIDS.

Phân bố: Gắn vào protein: 14 - 17%; vào xương: 3 - 8%.

Tuy foscarnet hầu như chỉ đào thải qua thận, khoảng 3% tới 28% liều tiêm tĩnh mạch tích lũy không phát hiện trong nước tiểu được cho là đã lắng đọng trong xương. Chưa xác định được mức tích lũy ở xương. Foscarnet qua hàng rào máu - não với lượng thay đổi. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy dao động từ 13% đến 103% nồng độ thuốc trong huyết tương.

Thể tích phân bố: 0,3 - 0,74 lít/kg.

Bài tiết: Tốc độ thanh thải ở thận: 5,6 - 6,4 lít/giờ. Thuốc đào thải hầu như hoàn toàn dưới dạng không đổi qua lọc cầu thận. Bài tiết qua thận: 73% - 94%.

Nửa đời thải trừ: Foscarnet thải trừ qua 3 pha. Nửa đời phân bố ban đầu dao động từ 0,14 - 16,7 giờ, điều này phản ánh sự phân bố foscarnet vào xương. Nửa đời cuối phản ánh giải phóng chậm foscarnet từ xương dao động từ 18 - 196 giờ. Thuốc không tích lũy. Foscarnet có thể loại bỏ bằng thẩm phân máu: 4,8 - 6,4 lít/giờ.

Chỉ định

Viêm võng mạc do CMV (cytomegalovirus) ở người bị AIDS. Nhà sản xuất cho rằng chưa xác định được độ an toàn và hiệu quả của foscarnet trong điều trị nhiễm CMV ngoài mắt hoặc ở người còn chức năng miễn dịch.

Dự phòng bệnh CMV ở người nhiễm HIV.

Dự phòng nhiễm khuẩn cơ hội gồm có bệnh CMV ở người cấy tế bào gốc huyết học cùng loài hay tự thân khi không dung nạp được ganciclovir hoặc khi nghỉ ngơi CMV kháng ganciclovir.

Điều trị nhiễm virus Herpes simplex (HSV-1 và HSV-2) (như ở mồm - mặt, sinh dục, ngón tay-chân) kháng acyclovir ở người suy giảm miễn dịch (như bị AIDS). Chưa xác định được độ an toàn và hiệu quả của foscarnet trong điều trị các nhiễm HSV khác như viêm võng mạc, viêm não và bệnh bẩm sinh HSV ở sơ sinh hoặc nhiễm HSV ở người miễn dịch bình thường.

Điều trị nhiễm virus Varicella - zoster (viruszone) kháng acyclovir ở người bị AIDS.

Chống chỉ định

Quá mẫn với foscarnet hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Foscarnet có độc tính cao, chỉ dùng khi tiềm năng lợi ích vượt trội nguy cơ.

Để tránh kích ứng tĩnh mạch, phải truyền thận trọng dung dịch chứa foscarnet vào các tĩnh mạch có lưu lượng máu thỏa đáng để pha loãng và phân bố thuốc nhanh.

Foscarnet không chữa khỏi viêm võng mạc do CMV. Phải khuyên người bệnh đi khám mắt đều đặn.

Foscarnet không chữa khỏi nhiễm HSV. Tuy có thể lành hoàn toàn, nhưng tái phát xảy ra ở phần lớn người bệnh. Điều trị foscarnet lặp lại nhiều lần dẫn đến phát triển kháng thuốc và đáp ứng kém hơn. Độc tính chính của foscarnet là rối loạn chức năng thận, rối loạn điện giải và co giật. Suy thận có thể xảy ra khi dùng thuốc và thường trở lại trong một tuần sau khi điều chỉnh liều hoặc dừng điều trị, có bệnh nhân nặng đã chết do suy thận trong 4 tuần dừng điều trị bằng foscarnet, vì vậy phải kiểm tra chức năng thận thường xuyên, phải giám sát chặt người bệnh. Có thể phải thay đổi liều hoặc ngừng thuốc.

Phải giám sát ion calci, calci toàn phần, magnesi, phosphat và kali huyết 2 - 3 lần mỗi tuần trong thời gian điều trị khởi đầu và ít nhất mỗi tuần một lần trong thời gian điều trị duy trì. Nồng độ urê huyết và creatinin huyết thanh phải được theo dõi 2 - 3 lần mỗi tuần trong thời gian điều trị khởi đầu và ít nhất mỗi tuần một lần trong thời gian điều trị duy trì.

Bảo đảm tiếp nước đầy đủ (cần truyền với 2,5 lít dịch trong 24 giờ); tránh truyền nhanh.

Thời kỳ mang thai

Không dùng foscarnet cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có nghiên cứu chứng minh độc tính và an toàn của thuốc trong thời kỳ cho con bú, không nên cho con bú trong khi điều trị với foscarnet. Nếu mẹ có HIV dương tính, cũng phải tránh cho con bú để phòng nhiễm HIV cho trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Đã có báo cáo giảm chức năng thận với creatinin huyết thanh tăng trên 50% hoặc hơn so với mức cơ bản, với tỷ lệ ít nhất là 20% tổng số người bệnh điều trị. Rối loạn chức năng thận này hồi phục được. Giảm kali huyết cũng xảy ra khoảng 20% ở tất cả những người bệnh điều trị và giảm hemoglobin huyết cũng là một phản ứng không mong muốn phổ biến, có thể xảy ra ở 25 - 30% tổng số người bệnh điều trị.

Thường gặp, ADR > 1/100

Huyết học: Bệnh giảm bạch cầu, bệnh hạch bạch huyết, chứng huyết khối, giảm tiểu cầu.

Gan: Tăng phosphatase kiềm, tăng alanin aminotransferase (ALT), tăng aspartic aminotransferase (AST), tăng lactat dehydrogenase (LDH) chức năng gan bất thường.

Tại chỗ: Đau chỗ tiêm.

Mắt: Nhìn mờ, viêm giác mạc đau mắt.

Thận: Suy thận cấp, albumin niệu, đái nhiều.

Tim mạch: Đau ngực, thay đổi ĐTD, phù, phù mặt, đở bừng, tăng hoặc giảm huyết áp, đánh trống ngực.

Hệ thần kinh trung ương (CNS): Cơn động kinh, lo âu, lú lẫn, trầm cảm, chóng mặt, mệt mỏi, mất điều hòa, bồn chồn ...

Da: Ngứa, phát ban, tiết nhiều bã nhờn, đồi màu da, mụn da.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng phosphat huyết, giảm natri huyết, nhiễm acid.

Tiêu hóa: Đau bụng, táo bón, khó tiêu, viêm tụy, giảm cân, xuất huyết trực tràng, viêm loét dạ dày.

Tiết niệu: Bí tiểu, khó đái.

Hô hấp: Ho, viêm phổi, tràn khí ngực, viêm mũi, viêm xoang.

Khác: Toát mồ hôi, nhiễm khuẩn, nhiễm nấm.

Toàn thân: Đau đầu, mệt mỏi.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Máu: Thiếu máu, giảm hemoglobin máu.

Tiêu hóa: Đau bụng, ỉa chảy, buồn nôn, nôn.

Da: Phát ban, loét sinh dục.

Chuyển hóa: Tăng phosphat huyết, giảm phosphat huyết, giảm kali huyết, giảm magnesi huyết, giảm natri huyết, dị cảm, co giật và dấu hiệu Trouseau dương tính.

Thận: Mức lọc cầu thận giảm.

Triệu chứng khác: Sốt, ho, viêm tắc tĩnh mạch (đặc biệt nếu thuốc tiêm dưới dạng nồng độ đặc).

Hiem gap, ADR < 1/1 000

Thần kinh: Giảm cảm giác.

Máu: Giảm bạch cầu trung tính, bạch cầu, bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu.

Gan: Tăng transaminase huyết thanh.

Đã có báo cáo một số ít trường hợp phù mạch và điếc. Nguyên nhân co giật chưa rõ, nhưng có thể liên quan đến tác dụng giảm kali huyết đặc biệt của foscarnet.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Foscarnet nhìn chung có độc tính cao. Do đó, chỉ nên dùng thuốc khi khả năng lợi ích có thể mang lại cao hơn nguy cơ có thể xảy ra. Có thể xảy ra rối loạn chức năng thận ở một mức độ nào đó ở phần lớn người bệnh dùng thuốc và có thể biểu hiện rõ rệt trong lâm sàng trong tuần thứ hai hoặc thứ ba của liệu pháp khởi động với liều foscarnet 180 mg/kg/ngày; tuy vậy, có thể xảy ra rối loạn chức năng thận ở bất cứ thời điểm nào trong liệu pháp này. Phải dùng thận trọng foscarnet ở người có bệnh sỏi thận hoặc rối loạn chức năng thận. Cần thường xuyên đánh giá nguy cơ và thường xuyên giám sát creatinin huyết thanh kèm điều chỉnh liều theo giảm chức năng thận cơ sở và theo các biến đổi chức năng thận trong khi điều trị. Có thể giảm nguy cơ rối loạn chức năng thận do foscarnet, tuy không được chứng minh một cách khẳng định, bằng tiếp nước đầy đủ (thí dụ tiêm truyền mỗi ngày 1 - 2,5 lít dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc dextrose 5%) trước và trong khi cho thuốc.

Phải giám sát người bệnh cẩn thận và thường xuyên về thay đổi điện giải huyết thanh và các hậu quả có thể xảy ra. Nếu người bệnh có các yếu tố dễ gây co giật, phải giám sát nồng độ điện giải calci và magnesi đặc biệt cẩn thận khi điều trị foscarnet.

Thiếu máu biểu hiện bằng giảm nồng độ hemoglobin và hematocrit thường xử trí bằng truyền máu và hiếm bị nặng; dưới 1% người bệnh cần phải ngừng thuốc.

Đôi khi buồn nôn dai dẳng đòi hỏi phải ngừng thuốc.

Chú ý vệ sinh thân thể tại chỗ và tiếp nước thỏa đáng có thể giảm thiểu nguy cơ kích ứng và tổn thương bộ phận sinh dục do thuốc.

Để phòng kích ứng tại chỗ tiêm, phải pha loãng foscarnet với 1 dung dịch tiêm truyền thích hợp tối nồng độ cuối cùng là 12 mg/ml.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Tiêm truyền tĩnh mạch chậm foscarnet bằng một máy truyền có kiểm soát (thí dụ bơm tiêm điện). Không được truyền tĩnh mạch nhanh hoặc tiêm tĩnh mạch trực tiếp vì có thể dẫn đến những nồng độ foscarnet có khả năng gây độc. Không cần pha loãng dung dịch tiêm có trên thị trường (24 mg/ml) khi tiêm vào tĩnh mạch trung tâm nhưng khi tiêm vào tĩnh mạch ngoại vi, phải pha loãng dung dịch tiêm thành dung dịch 12 mg/ml với dung dịch dextrose 5% hoặc natri clorid 0,9% trước khi tiêm để tránh kích ứng tại chỗ. Để giảm thiểu nguy cơ quá liều, bắt cứ lượng thuốc nào thừa so với liều đã tính cho người bệnh phải loại bỏ trước khi tiêm. Nhà sản xuất khuyến cáo cho 750 - 1 000 ml dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dung dịch dextran 5% trước khi cho liều đầu tiên foscarnet để gây lợi tiểu. Với các liều foscarnet sau, phải cho đồng thời 750 - 1 000 ml dung dịch với mỗi liều foscarnet 90 - 120 mg/kg và 500 ml dung dịch cho đồng thời với mỗi liều foscarnet 40 - 60 mg/kg. Thể tích dung dịch có thể giảm để phù hợp với lâm sàng. Cũng có thể tiếp nước bằng đường uống ở một số người bệnh.

Liều lượng:

Viêm võng mạc do CMV ở người lớn bị AIDS, chức năng thận bình thường (Cl_{cr} ít nhất bằng 1,6 ml/phút/kg). Liều pháp cảm ứng ban đầu: Liều khuyến cáo foscarnet: 60 mg/kg (truyền trong ít nhất

1 giờ) cách 8 giờ/lần trong 14 - 21 ngày hoặc 90 mg/kg (truyền trong 1,5 - 2 giờ) cách 12 giờ/lần trong 14 - 21 ngày. Sau khi hoàn thành liệu pháp cảm ứng, liều duy trì thông thường tĩnh mạch (dự phòng thứ phát) ở người lớn, chức năng thận bình thường ($Cl_{cr} \geq 1,4$ ml/phút/kg): 90 - 120 mg/kg (truyền trong 2 giờ) ngày 1 lần. Đa số dùng liều 90 mg/kg. Liều > 120 mg/kg thường tăng độc tính.

Nếu viêm võng mạc lại tiến triển trong khi điều trị duy trì có thể điều trị lại với liều thông thường liệu pháp cảm ứng và liệu pháp duy trì hoặc 1 cách khác, phối hợp foscarnet với ganciclovir.

Dự phòng bệnh CMV: Nếu foscarnet được dùng trong biện pháp duy trì hoặc ngăn chặn (dự phòng thứ phát) ở người lớn, thiếu niên, trẻ em, liều khuyến cáo 90 - 120 mg/kg tĩnh mạch ngày 1 lần. Trẻ em nhiễm HIV sau 1 đợt nhiễm CMV dùng liệu pháp loại trừ suốt đời. Nhiễm virus *Herpes simplex* ở da - niêm mạc đã biết hoặc nghi do chủng kháng acyclovir ở người suy giảm miễn dịch: Liều khuyến cáo 40 mg/kg tĩnh mạch (truyền trong ít nhất 1 giờ) cách 8 hoặc 12 giờ/lần trong 2 - 3 tuần hoặc cho tới khi bệnh hết về lâm sàng. Dữ liệu sơ bộ cho thấy foscarnet liều 60 mg/kg tĩnh mạch cách 8 hoặc 18 giờ/lần cũng có hiệu quả.

Nhiễm vius *Varicella - zoster* đã biết hoặc nghi ngờ do chủng kháng acyclovir ở người suy giảm miễn dịch: 40 mg/kg truyền tĩnh mạch cách 8 giờ/lần trong 10 - 21 ngày hoặc cho tới khi lành da. Liều cao hơn (60 mg/kg tĩnh mạch cách 8 giờ/lần, 100 mg/kg cách 12 giờ/lần) cũng đã được dùng.

Liều trong suy thận:

Ở người bệnh có rối loạn chức năng thận, phải thay đổi liều foscarnet tùy theo mức độ rối loạn chức năng thận. Liều lượng phải dựa vào Cl_{cr} do hoặc ước lượng trên người bệnh. Ngoài ra, có thể cần phải điều chỉnh liều lượng foscarnet ở người lúc đầu có chức năng thận bình thường, phần lớn người bệnh có chức năng thận giảm trong quá trình điều trị.

Nhà sản xuất khuyến cáo không dùng foscarnet cho người bệnh có độ thanh thải creatinin dưới 50 ml/phút hoặc nồng độ cơ sở creatinin huyết thanh vượt 2,8 mg/dl.

Nhà sản xuất khuyến cáo liều khởi đầu và duy trì, dựa trên Cl_{cr} của người bệnh như sau:

Khởi đầu:

Cl_{cr} (ml/phút /kg)	Liều đối với HSV	Liều đối với HSV	Liều đối với CMV	Liều đối với CMV
	tương đương 40 mg/kg cách 12 giờ/lần	tương đương 40 mg/kg cách 8 giờ/lần	tương đương 60 mg/kg cách 8 giờ/lần	tương đương 90 mg/kg cách 12 giờ/lần
> 1,4	40 mg/kg cách nhau 12 giờ	40 mg/kg cách nhau 8 giờ	60 mg/kg cách nhau 8 giờ	90 mg/kg cách nhau 12 giờ
> 1 - 1,4	30 mg/kg cách nhau 12 giờ	30 mg/kg cách nhau 8 giờ	45 mg/kg cách nhau 8 giờ	70 mg/kg cách nhau 12 giờ
> 0,8 - 1	20 mg/kg cách nhau 12 giờ	35 mg/kg cách nhau 12 giờ	50 mg/kg cách nhau 12 giờ	50 mg/kg cách nhau 12 giờ
> 0,6 - 0,8	35 mg/kg cách nhau 24 giờ	25 mg/kg cách nhau 12 giờ	40 mg/kg cách nhau 12 giờ	80 mg/kg cách nhau 24 giờ
> 0,5 - 0,6	25 mg/kg cách nhau 24 giờ	40 mg/kg cách nhau 24 giờ	60 mg/kg cách nhau 24 giờ	60 mg/kg cách nhau 24 giờ
≥ 0,4 - 0,5	20 mg/kg cách nhau 24 giờ	35 mg/kg cách nhau 24 giờ	50 mg/kg cách nhau 24 giờ	50 mg/kg cách nhau 24 giờ
< 0,4	Không khuyến cáo	Không khuyến cáo	Không khuyến cáo	Không khuyến cáo

Duy trì:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút/kg)	Liều đối với CMV tương đương với 90 mg/kg cách 24 giờ/lần	Liều đối với CMV tương đương với 120 mg/kg cách 24 giờ/lần
> 1,4	90 mg/kg cách nhau 24 giờ	120 mg/kg cách nhau 24 giờ
> 1 - 1,4	70 mg/kg cách nhau 24 giờ	90 mg/kg cách nhau 24 giờ
> 0,8 - 1	50 mg/kg cách nhau 24 giờ	65 mg/kg cách nhau 24 giờ
> 0,6 - 0,8	80 mg/kg cách nhau 48 giờ	105 mg/kg cách nhau 48 giờ
> 0,5 - 0,6	60 mg/kg cách nhau 48 giờ	80 mg/kg cách nhau 48 giờ
≥ 0,4 - 0,5	50 mg/kg cách nhau 48 giờ	65 mg/kg cách nhau 48 giờ
< 0,4	Không khuyến cáo	Không khuyến cáo

Có thể tính Cl_{er} 24 giờ điều chỉnh theo cân nặng người bệnh theo công thức sau:

$$Cl_{er} (\text{nam}) = \frac{(140 - \text{tuổi}) \times \text{cân nặng}}{72 \times \text{creatinin huyết thanh}}$$

$$Cl_{er} (\text{nữ}) = 0,85 \times Cl_{er} \text{ nam}$$

Trong đó Cl_{er} tính theo ml/phút, tuổi tính theo năm, cân nặng tính theo kg, creatinin huyết thanh tính theo mg/dl.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời foscarnet với các thuốc khác cũng độc với thận, như aminoglycosid hoặc amphotericin B, có thể tăng nguy cơ độc tính cho thận.

Dùng đồng thời foscarnet với pentamidin tiêm tĩnh mạch có thể gây giảm mạnh calci huyết, giảm magnesi huyết và độc cho thận nhưng có thể phục hồi.

Dùng đồng thời foscarnet với zidovudin có thể gây tác dụng hiệp đồng, tăng nguy cơ thiếu máu nhưng không có chứng cù tăng ứ tủy xương.

Phải thận trọng khi dùng đồng thời foscarnet với các thuốc khác được biết có ảnh hưởng đến nồng độ calci huyết thanh.

Tránh dùng đồng thời với các thuốc sau: Artemether, dronedaron, lumefantrin, nilotinib, pimozid, quinin, quetiapin, trabenazin, thioridazin, toremifén, vandetanib, vemurafenib, ziprasidon.

Tương kỵ

Không được pha trộn foscarnet với bất kỳ dung dịch nào ngoài dung dịch tiêm dextrose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Foscarnet tương kỵ với dung dịch tiêm dextrose 30%, dung dịch Ringer lactat hoặc bất cứ dung dịch nào chứa calci.

Không được trộn foscarnet với bất cứ thuốc nào.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ 15 - 30 °C, trừ khi nhà sản xuất có qui định khác. Không được để đông lạnh. Dung dịch pha loãng ổn định ở 24 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc trong tủ lạnh.

Foscarnet chưa pha loãng ổn định được trong 24 tháng ở 25 °C.

Vì foscarnet không chứa chất bảo quản, nên phải bỏ foscarnet pha loãng sau 24 giờ.

Chế phẩm đã để đông lạnh phải bỏ đi.

Quá liều và xử trí

Theo một nghiên cứu quan sát một số người bệnh dùng foscarnet quá liều. Tất cả đều có các triệu chứng ngoại ý và đều hồi phục hoàn toàn trừ một người chết sau khi điều trị tổng liều hàng ngày 12,5 g trong 3 ngày (đáng lẽ liều dự kiến là 10,9 g). Có 9 người bệnh đã dùng liều trung bình gấp 4 lần liều khuyến cáo. Mô hình triệu chứng do quá liều phù hợp với các triệu chứng đã thấy trước trong liệu pháp foscarnet.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Thâm tách máu và tiếp nước có thể làm giảm nồng độ thuốc trong huyết tương, nhưng hiệu quả của các can thiệp này chưa được đánh giá. Người bệnh phải được theo

dõi về các triệu chứng và dấu hiệu rối loạn chức năng thận và rối loạn điện giải. Nếu cần, phải điều trị nội khoa.

FOSFOMYCIN

Tên chung quốc tế: Fosfomycin.

Mã ATC: J01XX01.

Loại thuốc: Kháng sinh.

Dạng thuốc và hàm lượng

Fosfomycin dinatri: Bột tiêm, lọ 1 g, 2 g, 3 g và 4 g cùng 1 ống nước cất để pha tiêm (tính theo fosfomycin gốc).

Thuốc uống:

Bột uống: Fosfomycin calci viên 250 mg, 500 mg (tính theo fosfomycin gốc); 1 g, 3 g bột/gói (tính theo fosfomycin gốc).

Fosfomycin trometamol (còn gọi là fosfomycin tromethamin): 3 g/gói pha để uống (tính theo fosfomycin gốc).

Bột pha thành dung dịch để nhỏ tai (fosfomycin natri): 300 mg/lọ (tính theo fosfomycin gốc).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Fosfomycin là một kháng sinh dẫn xuất từ acid fosfonic, được tách chiết từ *Streptomyces fradiae* và các *Streptomyces* khác hoặc được tổng hợp, có tác dụng diệt khuẩn. Tác dụng diệt khuẩn của thuốc là do ức chế enzym enolpyruvyl transferase, làm giảm sự tạo thành acid uridin diphosphat-N-acetyl muramic, là giai đoạn đầu của quá trình tạo thành tế bào vi khuẩn.

Fosfomycin có phổ tác dụng rộng. *In vitro* thuốc có tác dụng trên các vi khuẩn Gram dương và Gram âm, đặc biệt là các vi khuẩn thường gây viêm nhiễm đường tiết niệu như *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Enterococcus*, *Staphylococcus* nhạy cảm hoặc khángmeticilin, *Streptococcus pneumonia*, *Haemophilus influenzae* và *Neisseria* spp. Tuy nhiên, trong thực tế có một vài chủng *Pseudomonas aeruginosa* kháng lại thuốc và *Bacteroides* không nhạy cảm. *In vivo* tính hiệu quả đã được xác định đối với *E. coli* và *Enterococcus faecalis*. Ngoài nhiễm khuẩn đường tiết niệu và tiêu hóa, fosfomycin đã được nhiều nước trên thế giới dùng đơn độc hoặc phối hợp với kháng sinh khác để điều trị có kết quả (81,1%) nhiễm vi khuẩn Gram dương và/hoặc Gram âm bao gồm viêm phổi và các viêm nhiễm hô hấp khác, viêm cốt tủy, viêm màng não, tai, mũi họng, nhiễm khuẩn ngoại, sán phụ khoa, nhiễm khuẩn huyết, viêm khớp, viêm hạch cổ, nhiễm khuẩn mắt, nhiễm khuẩn bàn chân ở người đái tháo đường.

Kháng thuốc đã xuất hiện, thường xảy ra trong khi điều trị. Kháng thuốc có thể qua thể nhiễm sắc hoặc một số chủng theo cơ chế truyền qua plasmid. Do đó, trong thực hành lâm sàng, khó có thể dùng fosfomycin đơn độc nhưng cho đến nay không thấy kháng chéo hoặc tính đối kháng giữa fosfomycin với các kháng sinh khác. Fosfomycin thường có tác dụng hiệp đồng với một số kháng sinh, đặc biệt với nhóm kháng sinh ức chế các bước cuối trong tổng hợp thành tế bào vi khuẩn (như nhóm beta-lactam), aminoglycosid, macrolid, tetracyclin, cloramphenicol, rifamycin và lincomycin, chống lại *Enterococcus*, *Staphylococcus* kháng methicilin và *Enterobacteria*. Một số nghiên cứu còn cho thấy khi phối hợp fosfomycin với kháng sinh nhóm aminoglycosid có thể làm giảm độc tính trên thận của aminoglycosid.

Fosfomycin được dùng dưới ba dạng: Fosfomycin calci, fosfomycin natri, fosfomycin tromethamin, khi dùng cần chú ý đến đặc điểm khác nhau về được động học.

Dược động học

Fosfomycin calci hấp thu kém qua đường tiêu hoá, sinh khả dụng theo đường uống chỉ đạt 30 - 40%. Thức ăn làm giảm sinh khả dụng và thải trừ thuốc, nhưng không ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Sau uống 4 giờ liều 1 g, nồng độ tối đa trong máu là 7 microgam/ml. Tuy nhiên, fosfomycin trometamol lại hấp thu nhanh qua đường tiêu hoá. Sau khi uống 2 giờ một liều tương đương với 3 g fosfomycin nồng độ thuốc trong huyết tương đạt khoảng 22 đến 32 microgam/ml. Truyền tĩnh mạch liên tục trong 4 giờ một liều duy nhất 4 g fosfomycin dinatri, nồng độ đỉnh trong huyết tương (nồng độ lúc ngừng truyền) đạt được 123 ± 16 microgam/ml. Sau đó, nồng độ giảm xuống 24 ± 7 microgam/ml vào giờ thứ 8 và 8 ± 2 microgam/ml vào giờ thứ 12. Nửa đời thải trừ trong huyết tương khoảng 2 giờ.

Thuốc không gắn vào protein huyết tương.

Phân bố: Fosfomycin có trọng lượng phân tử nhỏ (138), do đó, xâm nhập vào các mô và dịch cơ thể dễ dàng, thường đạt được nồng độ giữa 20 và 50% nồng độ thuốc trong huyết thanh:

Trong dịch não tủy: Khoảng 20% nồng độ thuốc trong huyết thanh, cao hơn nếu có viêm màng não.

Trong dịch màng phổi: 7 - 43% nồng độ thuốc trong huyết thanh.

Ở amidan: Khoảng 50% nồng độ huyết thanh.

Ở niêm mạc xoang: Khoảng 30% nồng độ thuốc trong huyết thanh. Trong đờm: 5 - 10% nồng độ thuốc trong huyết thanh.

Fosfomycin cũng vào trong nước ối, sán dịch, bạch huyết, thủy dịch, chất bài tiết phế quản, ồ mũ màng phổi, xoang, xương (nếu còn mạch máu nuôi dưỡng), mật.

Chuyển hóa: Fosfomycin không chuyển hóa và cũng không qua chu trình ruột - gan.

Thải trừ: Fosfomycin đào thải qua đường tiết niệu, chủ yếu qua lọc cầu thận mà không tiết hoặc tái hấp thu qua ống thận. Độ thanh thải của fosfomycin tương tự như độ thanh thải của creatinin (100-120ml/phút). Fosfomycin thải trừ trong nước tiểu trên 85% trong 12 giờ; một phần nhỏ thuốc thấy trong phân. Nồng độ thuốc trong nước tiểu cao: Khi truyền 4 g fosfomycin trong 4 giờ, nồng độ thuốc đạt 3 000 mg/lít trong khi truyền, 3 800 mg/lít giữa giờ thứ 4 và thứ 8 và 1 600 mg/lít giữa giờ thứ 8 và 12 giờ. Sau khi uống 2 - 4 giờ một liều duy nhất 3 g fosfomycin trometamol, nồng độ fosfomycin đạt được trong nước tiểu là 3 mg/ml và duy trì nồng độ điều trị 200 - 300 microgam/ml trong nước tiểu sau 48 giờ.

Không có sự khác biệt nồng độ thuốc trong nước tiểu ở người cao tuổi và người trẻ tuổi. Do đó, không cần điều chỉnh liều.

Suy thận làm giảm nhiều bài tiết fosfomycin, do đó cần phải điều chỉnh liều.

Chỉ định

Chỉ định phải dựa vào hoạt tính kháng khuẩn, đặc tính khác nhau về dược động học của các dạng fosfomycin và các nghiên cứu lâm sàng hiện có.

Uống:

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu dưới cấp chưa có biến chứng (viêm bàng quang cấp) do *Escherechia coli* hoặc *Enterococcus faecalis* nhạy cảm với fosfomycin, đặc biệt là đối với phụ nữ. Không được chỉ định để điều trị viêm thận bể thận hoặc áp xe quanh thận.

Trước và sau khi dùng fosfomycin cần phải nuôi cấy bệnh phẩm nước tiểu để xác định độ nhạy cảm của vi khuẩn với thuốc. Nếu sau điều trị vẫn còn vi khuẩn trong nước tiểu, phải thay kháng sinh khác.

Nhiễm khuẩn ngoài đường tiết niệu do các vi khuẩn Gram dương hoặc Gram âm nhạy cảm (viêm xoang, tai mũi họng, da...).

Tiêm: Dành cho các nhiễm khuẩn nặng do các vi khuẩn nhạy cảm. Cần phối hợp fosfomycin với các kháng sinh khác để hạn chế vi

khuẩn kháng thuốc và để tăng tác dụng điều trị.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Suy thận có $\text{Cl}_{\text{cr}} < 5$ ml/phút.

Viêm thận - bể thận hoặc áp xe quanh thận.

Thận trọng

Trong điều trị nếu không phối hợp kháng sinh có thể gặp vi khuẩn kháng thuốc nhanh do đột biến. Đê hạn chế sự kháng fosfomycin của vi khuẩn cần phải phối hợp với các kháng sinh khác.

1 g fosfomycin dinatri chứa khoảng 0,33 g natri, do vậy, cần thận trọng khi dùng thuốc ở những người bệnh có phì, tăng huyết áp hoặc đang dùng corticoid. Những người bệnh suy tim đang dùng thuốc trợ tim loại digitalis nếu dùng fosfomycin kéo dài cần phải thường xuyên kiểm tra kali huyết và dùng bổ sung kali vì thuốc có thể làm hạ kali huyết.

Thời kỳ mang thai

Cho đến nay chưa có nghiên cứu đầy đủ. Do vậy, việc sử dụng fosfomycin ở phụ nữ mang thai phải hết sức thận trọng và chỉ dùng thuốc khi thật sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc vào được sữa mẹ. Mặc dù nồng độ fosfomycin rất thấp trong sữa mẹ nhưng vẫn không nên dùng thuốc khi mẹ đang cho con bú. Trường hợp phải dùng fosfomycin thì người mẹ phải ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, $ADR > 1/100$

Tiêu hoá: Ỉa chảy, buồn nôn, đau bụng, khó tiêu.

Thần kinh: Đầu đau, chóng mặt, suy nhược.

Sinh dục nữ: Viêm âm đạo, rối loạn kinh nguyệt.

Mũi họng: Viêm mũi, viêm họng.

Da: Phát ban.

Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$

Tiêu hoá: Phân bất thường, táo bón, chán ăn, khô miệng, đầy hơi, nôn.

Thần kinh: Sốt, hội chứng cúm, mất ngủ, ngủ gà, đau nửa đầu, đau cơ, căng thẳng thần kinh, dị cảm.

Tiết niệu: Khó tiểu tiện, tiểu tiện ra máu.

Sinh dục nữ: Rối loạn kinh nguyệt.

Tai: Rối loạn thính giác.

Da: Ngứa, loạn sắc tố da, phát ban.

Hiếm gặp, $ADR < 1/1000$

Mắt: Viêm dây thần kinh thị giác một bên.

Mạch - máu: Phù mạch, thiếu máu bất sản.

Hô hấp: Hen phế quản.

Gan - tiêu hoá: Vàng da, hoại tử gan, phình đại tràng nhiễm độc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi đang dùng thuốc nếu thấy biểu hiện của các ADR cần ngừng dùng thuốc ngay. Trường hợp gặp các phản ứng bất thường nặng cần phải xử trí kịp thời. Ngoài việc duy trì các chức năng sống cần phải điều trị triệu chứng kèm theo.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc có thể dùng riêng rẽ hoặc phối hợp với các kháng sinh nhóm beta-lactam, aminoglycosid, macrolid, tetracyclin, cloramphenicol, rifamycin, vancomycin và lincomycin. Fosfomycin dùng đơn độc để gây kháng thuốc, do đó nên phối hợp với các kháng sinh khác. Đường dùng của fosfomycin phụ thuộc vào dạng muối. Dinatri fosfomycin dùng để tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch, nhưng calci fosfomycin và fosfomycin trometamol được dùng theo đường

uống. Liều dùng được tính theo fosfomycin: 1,4 g fosfomycin calci, 1,3 g fosfomycin natri, 1,9 g fosfomycin tromethamol tương đương khoảng 1 g fosfomycin.

Thuốc bột pha uống:

Không được uống thuốc trực tiếp dưới dạng khô (hat) mà phải pha với nước nguội (3 g pha với 90 - 120 ml) rồi uống ngay. Không được pha thuốc với nước nóng. Uống lúc nào cũng được, không cần chú ý đến bữa ăn.

Người lớn uống ngày 1 liều duy nhất một gói 3 g pha loãng với nước như trên.

Thuốc dạng bột pha tiêm:

Dùng trong các trường hợp nặng, cần thiết phải kết hợp với các kháng sinh khác thích hợp.

Bột pha với dung môi do nhà sản xuất cung cấp để tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch. Để tiêm truyền tĩnh mạch, liều dùng 1 lần phải pha với ít nhất 250 ml dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%.

Dưới dạng dung dịch này, fosfomycin ổn định được trong vòng 24 giờ.

Liều lượng:

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu dưới không biến chứng: Người lớn: Uống 3 g một liều duy nhất (fosfomycin trometamol).

Nhiễm khuẩn ngoài đường tiết niệu do các vi khuẩn Gram dương hoặc Gram âm nhạy cảm: Fosfomycin calci: Người lớn: Uống 0,5 - 1 g cách 8 giờ một lần. Trẻ em: 40 - 120 mg/kg/ngày uống làm 3 hoặc 4 lần.

Nếu phải dùng liều cao hơn, lúc đó dùng fosfomycin dinatri để tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp.

Nhiễm khuẩn nặng do các vi khuẩn nhạy cảm, thường phối hợp với kháng sinh khác: Fosfomycin dinatri

Người lớn: Tiêm truyền tĩnh mạch mỗi lần 4 g trong vòng 4 giờ, khoảng cách giữa các lần truyền phụ thuộc vào liều dùng hàng ngày. Nếu liều 8 g/ngày: 2 lần truyền, cách nhau 8 giờ. Nếu liều 12 g/ngày: 3 lần truyền cách nhau 4 giờ. Trường hợp rất nặng, liều có thể tới 16 g/ngày. Liều trung bình người lớn: 100 - 200 mg/kg/ngày.

Trẻ em trên 12 tuổi: Tiêm truyền tĩnh mạch không vượt quá 100 - 200 mg/kg/ngày.

Người suy thận mức độ trung bình ($\text{Cl}_{\text{cr}} \geq 60 \text{ ml/phút}$) không cần điều chỉnh liều lượng và khoảng cách giữa các lần dùng thuốc.

Người bệnh có $\text{Cl}_{\text{cr}} < 60 \text{ ml/phút}$ cần phải kéo dài khoảng cách giữa các lần dùng thuốc. Khoảng cách giữa các lần dùng thuốc phụ thuộc vào Cl_{cr} (xem bảng sau):

Cl_{cr} (ml/phút)	Khoảng cách giữa 2 lần dùng fosfomycin (giờ)
40 - 60	12
30 - 40	24
20 - 30	36
10 - 20	48
5 - 10	75

Người chạy thận nhân tạo: Tiêm truyền 2 g sau mỗi lần thẩm phân. Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều.

Điều trị tại chỗ: Viêm tai giữa cấp: Bột pha thành dung dịch 30 mg fosfomycin natri/ml. Thông thường nhỏ vào tai 10 giọt (khoảng 0,5 ml) ngày 2 lần. Số lần nhỏ điều chỉnh tùy theo triệu chứng, có thể tăng tới 4 lần/ngày. Sau khi nhỏ tai, giữ nguyên vị trí trong 10 phút.

Tương tác thuốc

Metoclopramid và các thuốc làm tăng nhu động đường tiêu hóa khi dùng đồng thời với fosfomycin sẽ làm giảm nồng độ fosfomycin trong huyết tương và trong nước tiểu.

Fosfomycin có tác dụng hiệp đồng tăng mức với kháng sinh nhóm β -lactam, aminoglycosid, macrolid, tetracyclin, cloramphenicol, rifamycin, colistin, vancomycin và lincomycin.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc bột cần được đậy trong đồ đựng kín (lọ, túi), bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh ánh sáng.

Thuốc không vững bền trong dung dịch, đặc biệt là nước nóng. Trong dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%, fosfomycin ổn định được 24 giờ.

Quá liều và xử trí

Cho đến nay chưa có báo cáo về quá liều khi dùng fosfomycin. Hiện không có thuốc đối kháng fosfomycin đặc hiệu, do vậy khi gặp ngộ độc, cần phải áp dụng biện pháp điều trị tích cực, điều trị triệu chứng và loại fosfomycin ra khỏi cơ thể.

Thông tin quy chế

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

Tên thương mại

Alphafoss Inj.; Folinoral; Fomexcin; Fosmicin; Fosmicin-S for Otic; Gotodan.

FUROSEMID

Tên chung quốc tế: Furosemide.

Mã ATC: C03CA01.

Loại thuốc: Thuốc lợi tiểu quai.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 20 mg, 40 mg, 80 mg.

Dung dịch uống 40 mg/5 ml, 10 mg/ml.

Thuốc tiêm 10 mg/ml, 20 mg/2 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Furosemid là thuốc lợi tiểu dẫn chất sulfonamid thuộc nhóm tác dụng mạnh, nhanh, phụ thuộc liều lượng. Thuốc tác dụng ở nhánh lên của quai Henle, vì vậy được xếp vào nhóm thuốc lợi tiểu quai. Cơ chế tác dụng chủ yếu của furosemid là ức chế hệ thống đồng vận chuyển Na^+ - K^+ - 2Cl^- ở đoạn dày của nhánh lên quai Henle, làm tăng thải trừ những chất điện giải này kèm theo tăng bài xuất nước. Thuốc cũng làm giảm tái hấp thu Na^+ , Cl^- và tăng thải trừ K^+ ở ống lợn xa và có thể tác dụng trực tiếp cả trên ống lợn gần. Furosemid không ức chế carbonic anhydrase và không đối kháng với aldosteron. Furosemid làm tăng đào thải Ca^{2+} , Mg^{2+} , hydrogen, amoni, bicarbonat và có thể cả phosphat qua thận. Mất nhiều kali, hydro và clor có thể gây ra kiềm chuyển hóa. Do làm giảm thể tích huyêt tương nên có thể gây ra hạ huyết áp nhưng thường chỉ giảm nhẹ.

Furosemid có tác dụng giãn mạch thận, giảm sức cản ở mạch thận và dòng máu qua thận tăng sau khi dùng thuốc. Ở bệnh nhân suy tim sung huyết kèm với nhồi máu cơ tim cấp, sau khi tiêm tĩnh mạch furosemid, sức lọc cầu thận tăng tạm thời nhưng đáng kể, đồng thời giảm sức cản mạch ngoại biên và tăng lượng máu tĩnh mạch ngoại biên. Khi dùng liều cao ở bệnh nhân suy thận mạn, tốc độ lọc của cầu thận có thể tăng lên tạm thời. Nếu bài niệu quá mức do thuốc làm giảm thể tích huyêt tương, có thể xảy ra giảm dòng máu qua thận và giảm tốc độ lọc cầu thận.

Furosemid ít tác động lên nồng độ glucose huyết hơn thiazid, tuy nhiên có thể gây tăng glucose huyết, có glucose niệu và thay đổi dung nạp glucose, có thể là kết quả của hạ kali huyết.

Dược động học

Furosemid hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, sinh khả dụng khoảng 60 - 70%, nhưng hấp thu thay đổi và thất thường, bị ảnh hưởng bởi dạng thuốc, các quá trình bệnh tật và sự có mặt của thức ăn. Tuy nhiên, dù uống lúc đói hay no đáp ứng lợi niệu đều tương tự. Ở bệnh nhân suy tim, hấp thu furosemid còn thấp hơn. Sinh khả dụng có thể giảm xuống 10% ở người bệnh thận, tăng nhẹ trong bệnh gan. Khi uống, tác dụng xuất hiện nhanh sau 1/2 giờ, đạt tác dụng tối đa sau 1 - 2 giờ và duy trì tác dụng từ 6 - 8 giờ. Tác dụng giảm huyết áp tối đa có thể chưa rõ ràng cho tới vài ngày sau khi bắt đầu dùng thuốc. Khi tiêm tĩnh mạch, tác dụng của thuốc xuất hiện sau khoảng 5 phút, đạt mức tối đa trong vòng 20 - 60 phút và kéo dài khoảng 2 giờ. Chưa biết được nồng độ thuốc cần thiết trong huyết thanh để đạt được tác dụng lợi niệu tối đa, nhưng mức độ đáp ứng không tương quan với nồng độ đỉnh hoặc nồng độ trung bình của thuốc trong huyết thanh. Ở người suy thận nồng độ đáp ứng lợi niệu có thể kéo dài.

Tới 99% furosemid trong máu gắn vào albumin huyết tương. Phần furosemid tự do (không gắn) cao hơn ở người bị bệnh tim, suy thận và xơ gan. Furosemid được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, phần lớn dưới dạng không chuyển hóa. Nửa đời thải trừ từ 30 phút đến 120 phút ở người bình thường, kéo dài ở trẻ sơ sinh và bệnh nhân suy gan, thận.

Furosemid qua được hàng rào nhau thai và phân phôi vào sữa mẹ. Độ thanh thải của furosemid không tăng khi thâm phân máu.

Chỉ định

Phù trong suy tim sung huyết, bệnh thận và xơ gan.

Hỗ trợ điều trị phù phổi cấp.

Đái ít do suy thận cấp hoặc mạn tính.

Tăng huyết áp, đặc biệt khi do suy tim sung huyết hoặc do suy thận.

Điều trị hỗ trợ cơn tăng huyết áp.

Tăng calci huyết.

Việc sử dụng thuốc lợi tiểu mạnh như furosemid có thể gây ra thiếu máu cục bộ ở não. Vì vậy không dùng để điều trị tăng huyết áp cho người cao tuổi.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với furosemid và các dẫn chất sulfonamid, ví dụ như sulfamid chửa đái tháo đường.

Giảm thể tích máu, mất nước, hạ kali huyết nặng, hạ natri huyết nặng.

Tình trạng tiền hôn mê gan, hôn mê gan kèm xơ gan.

Vô niệu hoặc suy thận do các thuốc gây độc đối với thận hoặc gan.

Thận trọng

Theo dõi các chất điện giải, đặc biệt là kali và natri, tình trạng hạ huyết áp, bệnh gút, bệnh đái tháo đường, suy thận, suy gan. Tránh dùng ở bệnh nhân suy gan nặng. Giảm liều ở người già để giảm nguy cơ độc với thính giác. Khi nước tiểu ít, phải bù đủ thể tích máu trước khi dùng thuốc.

Thận trọng khi dùng furosemid ở trẻ em, nhất là khi dùng kéo dài. Phải theo dõi cẩn thận cân bằng nước và điện giải. Trẻ sơ sinh thiếu tháng khi dùng furosemid có thể có nguy cơ bị bệnh còn ống động mạch. Furosemid chiếm chỗ của bilirubin tại vị trí gắn albumin, phải dùng thận trọng ở trẻ em bị vàng da. Độ thanh thải của furosemid ở trẻ sơ sinh chậm hơn nhiều so với người lớn, nửa đời thải trừ trong huyết tương dài gấp 8 lần, phải tính toán khi dùng liều nhắc lại.

Tốc độ truyền tĩnh mạch không quá 4 mg/phút, chậm hơn ở bệnh nhân suy thận, hội chứng gan thận hoặc suy gan.

Thận trọng với những người bệnh phì đại tuyến tiền liệt hoặc đái khó vì có thể thúc đẩy bí tiểu cấp. Dùng furosemid được coi là không an toàn ở bệnh nhân bị rối loạn chuyển hóa porphyrin, vì thường kèm với đợt cấp của bệnh.

Ở bệnh nhân giảm năng tuyến cận giáp, dùng furosemid có thể gây co cứng cơ (tetani) do giảm calci huyết.

Thời kỳ mang thai

Furosemid có thể làm ảnh hưởng đến thai do làm giảm thể tích máu của mẹ.

Các nghiên cứu trên động vật thấy furosemid có thể gây sảy thai, gây chết thai và mẹ mà không giải thích được. Có bằng chứng thận ú nước xảy ra ở thai khi mẹ điều trị với furosemid. Không có đủ những nghiên cứu được kiểm soát tốt và đầy đủ ở phụ nữ mang thai, vì vậy chỉ dùng furosemid trong thời kì có thai khi lợi ích lớn hơn nguy cơ có thể đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Dùng furosemid trong thời kỳ cho con bú có nguy cơ ức chế bài tiết sữa. Nên ngừng cho con bú nếu dùng thuốc là cần thiết.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn chủ yếu xảy ra khi điều trị liều cao, hay gặp nhất là mất cân bằng nước và điện giải, đặc biệt ở người suy gan, suy thận, sau khi dùng liều cao và kéo dài. Các dấu hiệu của mất cân bằng điện giải bao gồm đau đầu, tụt huyết áp, hoa mắt, chóng mặt, rối loạn thị giác, chuột rút, khô miệng, khát nước, yếu, mệt, ngủ lịm, buồn ngủ, không ngủ được, đái ít, loạn nhịp tim và rối loạn tiêu hóa. Giảm thể tích máu và mất nước có thể xảy ra, đặc biệt ở người già. Vì thời gian tác dụng ngắn hơn, nguy cơ hạ kali huyết của furosemid có thể ít hơn lợi niệu thiazid. Khác với thiazid, furosemid làm tăng thải trừ calci trong nước tiểu và nhiễm calci thận đã được thông báo ở trẻ em.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tuần hoàn: Giảm thể tích máu trong trường hợp điều trị liều cao. Hạ huyết áp thể đứng.

Chuyển hóa: Mất cân bằng nước và điện giải bao gồm giảm kali huyết, giảm natri huyết, giảm magnesi huyết, giảm calci huyết, nhiễm kiềm giảm clor huyết.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, rối loạn tiêu hóa.

Chuyển hóa: Tăng acid uric huyết và bệnh gút.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Da: Ban da, dị cảm, mày đay, ngứa, ban xuất huyết, viêm da tróc vảy, phản ứng mẫn cảm với ánh sáng (có thể nghiêm trọng).

Phản ứng quá mẫn: Viêm mạch, viêm thận kẽ, sốt.

Máu: Ức chế tuy xương, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu.

Chuyển hóa: Tăng glucose huyết, glucose niệu (có thể ít hơn lợi niệu thiazid).

Viêm tụy và vàng da ứ mật (nhiều hơn thiazid).

Tai: Ù tai, giảm thính lực, điếc (nhất là khi dùng thuốc ngoài đường tiêu hóa với liều cao, tốc độ nhanh). Điếc có thể không hồi phục, đặc biệt ở bệnh nhân dùng cùng các thuốc khác cũng có độc tính với tai.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Kiểm tra thường xuyên điện giải đồ. Bổ sung kali hoặc dùng kèm với thuốc lợi tiểu giữ kali khi người bệnh có nguy cơ cao hạ kali huyết. Tránh tiêm bắp hoặc tĩnh mạch nhanh và vượt quá liều thông thường điều trị 20 - 40 mg để giảm bớt nguy cơ gây ứ tai, giảm thính lực, điếc.

Giảm liều hoặc ngừng điều trị nếu ADR ở mức độ trung bình hoặc nặng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Furosemid thường dùng đường uống. Có thể tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch khi cần bắt đầu tác dụng lợi tiểu nhanh hoặc khi bệnh

nhân không thể uống được.

Khi tiêm tĩnh mạch, phải tiêm chậm trong 1 - 2 phút. Dùng bằng đường uống ngay khi có thể. Khi tiêm tĩnh mạch trực tiếp hoặc truyền tĩnh mạch, tốc độ không quá 4 mg/phút ở người lớn. Để truyền tĩnh mạch, pha loãng furosemid trong các dung dịch natri clorid 0,9%, Ringer lactat hoặc dextrose 5%, điều chỉnh pH lớn hơn 5,5 khi cần thiết.

Liều dùng:

Điều trị phù: **Liều uống:** Người lớn: Liều thông thường 20 - 80 mg, 1 lần trong ngày vào buổi sáng. Nếu không đáp ứng, cho liều tăng thêm 20 đến 40 mg mỗi lần, cách nhau 6 - 8 giờ, cho tới khi đạt được tác dụng mong muốn (bao gồm cả sụt cân). Sau đó, liều có hiệu quả có thể cho uống 1 - 2 lần mỗi ngày hoặc cho uống mỗi tuần 2 - 4 ngày liên. Để duy trì, có thể giảm liều ở một số người bệnh. Trong trường hợp phù nặng, có thể thận trọng điều chỉnh liều tối 600 mg/ngày.

Tre em: Liều uống thông thường 2 mg/kg, uống một lần trong ngày. Nếu cần, liều có thể tăng thêm 1 hoặc 2 mg/kg, cách nhau 6 - 8 giờ, cho tới liều tối đa 6 mg/kg. Tuy vậy, thường không cần thiết phải vượt quá mỗi liều 4 mg/kg hoặc cho quá 1 - 2 lần mỗi ngày. Để duy trì, phải dùng liều thấp nhất có hiệu quả.

Liều tiêm: Người lớn: Liều thông thường tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 20 - 40 mg, một liều duy nhất. Nếu không đáp ứng với liều đầu tiên, liều thứ hai và mỗi liều tiếp theo có thể tăng thêm 20 mg, nhưng không được cho sớm hơn 2 giờ mỗi lần, cho tới khi đạt được đáp ứng lợi niệu mong muốn. Sau đó liều đơn có hiệu quả có thể cho 1 - 2 lần mỗi ngày.

Để điều trị phù phổi cấp ở người lớn, có thể tiêm tĩnh mạch chậm trong 1 - 2 phút liều 40 mg. Nếu trong vòng 1 giờ không thấy tác dụng, có thể tăng liều tối 80 mg tiêm tĩnh mạch trong 1 - 2 phút. Ở người lớn có cơn tăng huyết áp, chức năng thận bình thường, có thể cho tiêm tĩnh mạch trong 1 - 2 phút liều 40 - 80 mg furosemid (cùng với thuốc giảm huyết áp khác); nếu chức năng thận giảm, có thể cần dùng liều cao hơn.

Đối với trẻ em, để điều trị phù phổi cấp hoặc phù do suy tim sung huyết hoặc do thận, liều khởi đầu thông thường là 1 mg/kg tiêm bắp hoặc tĩnh mạch. Nếu cần, đối với phù không đáp ứng, liều có thể tăng thêm 1 mg/kg nhưng không cho sớm hơn 2 giờ, cho tới khi đạt được hiệu quả mong muốn. Thông thường liều 1 mg/kg đã cho đáp ứng thỏa đáng, ít khi phải dùng đến liều 2 mg/kg. Liều tiêm tối đa đối với trẻ em là 6 mg/kg/ngày. Tuy nhiên, dùng liều cao như vậy có nhiều nguy cơ tiềm ẩn.

Điều trị tăng huyết áp: Liều thường dùng ở người lớn đường uống là mỗi lần 20 - 40 mg, ngày 2 lần. Theo dõi chặt chẽ huyết áp khi dùng furosemid đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc chống tăng huyết áp khác, đặc biệt khi bắt đầu điều trị. Khi uống 40 mg, ngày 2 lần mà huyết áp không giảm, nhà sản xuất khuyến cáo nên thêm một thuốc chống tăng huyết áp khác hơn là tăng liều furosemid. Khi tăng huyết áp kèm suy thận hoặc suy tim sung huyết ở người lớn, có thể cần dùng liều cao hơn. Liều uống có thể tăng đến khi đạt được đáp ứng điều trị mong muốn hoặc tác dụng không mong muốn trên không dung nạp được, liều tối đa gợi ý là 480 mg/ngày, chia làm nhiều lần. Nếu không đạt được đáp ứng đầy đủ với liều tối đa, dùng phối hợp với thuốc chống tăng huyết áp khác hoặc thay thuốc.

Điều trị tăng huyết áp ở trẻ em: Liều uống khởi đầu thường là 0,5 - 2 mg/kg, ngày một hoặc hai lần, sau đó có thể tăng lên đến 6 mg/kg/ngày khi cần thiết.

Điều trị tăng calci huyết:

Người lớn tăng nhẹ nồng độ calci huyết: Uống 120 mg/ngày. Trường hợp nặng, tiêm tĩnh mạch 80 - 100 mg, nhắc lại nếu cần thiết sau

mỗi 1 - 2 giờ. Nếu mức độ nhẹ hơn, có thể dùng liều nhỏ hơn, cách 2 - 4 giờ.

Tre em: Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch 25 - 50 mg, nếu cần có thể tiêm nhắc lại, cách nhau 4 giờ cho tới khi đạt yêu cầu.

Người cao tuổi có thể nhạy cảm với tác dụng của thuốc hơn.

Liệu pháp liều cao:

Suy thận cấp hoặc mạn: Furosemid liều cao đã dùng để điều trị bổ trợ cho liệu pháp khác để điều trị suy thận cấp hoặc mạn, bao gồm thâm phâm màng bụng hoặc thận nhân tạo. Ở một số bệnh nhân, furosemid có thể trì hoãn nhu cầu thâm phân, tăng khoảng cách cần làm thâm phân, rút ngắn thời gian nằm viện hoặc cho phép đưa nước vào cơ thể tự do hơn đôi chút.

Người lớn: Có thể bắt đầu bằng uống 80 mg/ngày và tăng thêm 80 - 120 mg/ngày cho tới khi đạt yêu cầu. Khi cần thiết phải có lợi niệu ngay, liều uống khởi đầu 320 - 400 mg/ngày. Một số người bệnh đã uống tới 4 g/ngày. Liều khởi đầu tiêm tĩnh mạch dao động từ 100 mg đến 2 g ở người lớn. Liều cao nhất tiêm tĩnh mạch là 6 g/ngày. Trong khi dùng liệu pháp furosemid liều cao, nhất thiết phải kiểm tra theo dõi cân bằng nước - điện giải. Đặc biệt ở người bị sốc, phải đo huyết áp và thể tích máu tuân hoàn để điều chỉnh lại trước khi bắt đầu liệu pháp này. Liều pháp liều cao này chống chỉ định trong suy thận do các thuốc gây độc cho thận hoặc gan và trong suy thận kết hợp với hòn mè gan.

Tương tác thuốc

Các thuốc lợi niệu khác: Làm tăng tác dụng của furosemid. Các thuốc lợi niệu giữ kali có thể làm giảm sự mất kali khi dùng furosemid (có lợi).

Kháng sinh: Cephalosporin làm tăng độc tính với thận, aminoglycosid làm tăng độc tính với tai và thận, vancomycin làm tăng độc tính với tai.

Muối lithi: Làm tăng nồng độ lithi trong máu, có thể gây độc. Nên tránh dùng nếu không theo dõi được nồng độ lithi huyết chát chẽ. **Glycosid tim:** Làm tăng độc tính của glycosid trên tim do furosemid làm hạ kali huyết. Cần theo dõi kali huyết và điện tâm đồ.

Thuốc chống viêm không steroid: Làm tăng nguy cơ độc với thận, giảm tác dụng lợi tiểu.

Corticosteroid: Tăng nguy cơ giảm kali huyết, đối kháng với tác dụng lợi tiểu.

Các thuốc chống đái tháo đường: Làm giảm tác dụng hạ glucose huyết của thuốc chống đái tháo đường. Cần theo dõi và điều chỉnh liều.

Thuốc giãn cơ không khử cực: Làm tăng tác dụng giãn cơ.

Thuốc chống đông: Làm tăng tác dụng chống đông.

Cisplatin: Làm tăng độc tính với tai và thận.

Các thuốc hạ huyết áp: Làm tăng tác dụng hạ huyết áp. Nếu phối hợp cần điều chỉnh liều. Đặc biệt khi phối hợp với thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, huyết áp có thể giảm nặng.

Thuốc chống động kinh: Phenytoin làm giảm tác dụng của furosemid, carbamazepin làm giảm natri huyết.

Cloral hydrat: Gây hội chứng đỏ bừng mặt, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, toát mồ hôi.

Probenecid: Làm giảm thanh thải qua thận của furosemid và giảm tác dụng lợi niệu.

Thuốc ức chế thần kinh trung ương (clopromazin, diazepam, clonazepam, halothan, ketamin): Tăng tác dụng giảm huyết áp.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc còn chất lượng thể hiện dung dịch không màu, thuốc viên màu trắng, thuốc viên màu là hồng.

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh ánh sáng, tránh đông lạnh.

Dung dịch tiêm truyền phải chuẩn bị trước khi dùng, có thể dùng trong vòng 24 giờ.

Tương kỵ

Dung dịch furosemid tiêm là dung dịch kiềm nhẹ, không được trộn lẫn hoặc pha loãng trong dung dịch glucose hoặc dung dịch acid, không được phối hợp bất cứ thuốc gì vào dịch truyền hoặc bơm tiêm có chứa furosemid.

Quá liều và xử trí

Biểu hiện: Mất nước, giảm thể tích máu, tụt huyết áp, mất cân bằng điện giải, hạ kali huyết, nhiễm kiềm giảm clor.

Xử trí: Bù lại lượng nước và điện giải đã mất. Kiểm tra thường xuyên điện giải trong huyết thanh, mức carbon dioxide và huyết áp. Phải đảm bảo dẫn lưu đầy đủ ở bệnh nhân bị tắc đường ra của nước tiểu từ trong bàng quang (như phì đại tuyến tiền liệt). Thảm phân máu không làm tăng thải trừ furosemid.

Thông tin qui chế

Furosemid 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

Agifuros; Becosemid; Direct; Furocemic; Furoject; Furosemid DNA; Furosemide Salf; Furosemide Stada; Furosol; Furostyl 40; Rodanis; Suopinchon; Vinzix.

GABAPENTIN

Tên chung quốc tế: Gabapentin.

Mã ATC: NO3AX12.

Loại thuốc: Thuốc chống động kinh, điều trị đau thần kinh.

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang: 100 mg, 300 mg, 400 mg.

Viên nén, viên nén bao phim: 600 mg, 800 mg.

Dung dịch uống: 250 mg/5 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Gabapentin là thuốc chống động kinh và giảm đau do thần kinh, cơ chế hiện chưa rõ. Trên động vật thực nghiệm, thuốc có tác dụng chống cơn duỗi cứng các chi sau khi làm sốc điện và cũng ức chế được cơn co giật do pentylenetetrazol. Hiệu quả ở thí nghiệm trên cũng tương tự như đối với acid valproic nhưng khác với phenytoin và carbamazepin. Cấu trúc hóa học của gabapentin tương tự chất ức chế dẫn truyền thần kinh là acid gama-aminobutyric (GABA), nhưng gabapentin không tác động trực tiếp lên các thụ thể GABA, không làm thay đổi cấu trúc, giải phóng, chuyển hóa và hấp thu GABA. Các vị trí gắn gabapentin có ái lực cao khu trú ở khắp não, các vị trí này tương ứng với sự hiện diện của các kênh calci phụ thuộc điện thế đặc trưng có đơn vị phu alpha-2-delta-1. Kênh này nằm ở tiền synap và có thể điều hòa giải phóng các chất dẫn truyền thần kinh kích thích thúc đẩy gây co giật và đau.

Dược động học

Gabapentin hấp thu qua đường tiêu hóa theo cơ chế bão hòa (khi liều tăng, sinh khả dụng lại giảm). Thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khi uống 2 - 3 giờ và đạt nồng độ ổn định sau 1 - 2 ngày. Nồng độ huyết thanh có hiệu quả của thuốc chưa được xác định. Tuy vậy, trong một nghiên cứu, số lần co giật chỉ thấy giảm ở những người có nồng độ huyết thanh gabapentin trên 2 mg/lít (11,7 micromol/lít). Nồng độ trong huyết tương của gabapentin nói chung nằm trong phạm vi từ 2 mg/lít (2 microgam/ml) tới 20 mg/lít (20 microgam/ml).

Sinh khả dụng khoảng 60% khi dùng với liều 900 mg/24 giờ và

không tương ứng với liều dùng, thậm chí khi liều tăng thì sinh khả dụng lại giảm (sinh khả dụng khoảng 27% khi dùng với liều 4,8 g/24 giờ). Thức ăn ít ảnh hưởng đến tốc độ và mức độ hấp thu. Ở người bệnh cao tuổi và người suy thận, độ thanh thải gabapentin huyết tương bị giảm. Gabapentin có thể bị loại khỏi huyết tương bằng thẩm phân máu, vì vậy cần điều chỉnh liều đối với những người bệnh này.

Gabapentin phân bố khắp cơ thể, vào được sữa mẹ, liên kết với protein huyết tương rất thấp (< 3%). V_d là 58 ± 6 lít ở người lớn. Gabapentin hầu như không chuyển hóa trong cơ thể và thải trừ chủ yếu qua thận dưới dạng không đổi. Nửa đời của gabapentin khoảng 5 đến 7 giờ ở người có chức năng thận bình thường. Nếu vô niệu: 132 giờ, trong khi thẩm phân: 3,8 giờ.

Gabapentin không làm thay đổi được động học của các thuốc chống động kinh thường dùng (như carbamazepin, phenytoin, valproat, phenobarbital, diazepam) hoặc thuốc tránh thai uống. Ngoài ra được động học của gabapentin cũng không bị thay đổi nhiều khi dùng phối hợp với các thuốc chống co giật khác.

Trẻ em < 5 tuổi có độ thanh thải gabapentin cao hơn khi chuẩn hóa theo cân nặng so với trẻ em ≥ 5 tuổi. Độ thanh thải của thuốc ở trẻ em ≥ 5 tuổi phù hợp với độ thanh thải của người lớn sau khi dùng 1 liều duy nhất. Do đó, ở trẻ em 3 - 5 tuổi, phải dùng liều hàng ngày cao hơn mới đạt được nồng độ thuốc trung bình trong huyết tương tương tự như trẻ em ≥ 5 tuổi. Trẻ dưới 1 tuổi có độ thanh thải thuốc thay đổi nhiều.

Chỉ định

Điều trị hỗ trợ hoặc đơn trị liệu trong động kinh cục bộ, có hoặc không có cơn co giật toàn thể tái phát.

Gabapentin còn được sử dụng để điều trị đau thần kinh như viêm các dây thần kinh ngoại biên sau bệnh zona, đau dây thần kinh trong bệnh đái tháo đường,...

Chống chỉ định

Mẫn cảm với gabapentin hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Cần thận trọng đối với tất cả người bệnh đang điều trị hoặc bắt đầu điều trị bằng bất cứ thuốc chống co giật nào cho bất cứ chỉ định nào, người bệnh phải được theo dõi chặt chẽ vì có thể xuất hiện trầm cảm hoặc làm trầm cảm nặng lên, ý nghĩ tự sát hoặc bất cứ thay đổi bất thường tính khí nào, không được tự ý thay đổi phác đồ điều trị mà không hỏi ý kiến thầy thuốc.

Các thuốc chống co giật, trong đó có gabapentin, không được ngừng đột ngột vì có khả năng làm tăng cơn co giật (trạng thái động kinh). Ngừng gabapentin và/hoặc thêm 1 thuốc chống co giật khác vào liệu pháp điều trị hiện tại, phải thực hiện từ từ trong ít nhất 1 tuần.

Sử dụng thận trọng đối với người có tiền sử rối loạn tâm thần, người suy giảm chức năng thận và thẩm phân máu, người vận hành tàu xe hoặc máy móc.

Thuốc có thể gây dương tính giả khi xét nghiệm protein niệu.

Thời kỳ mang thai

Gabapentin gây quái thai trên động vật gặm nhấm. Trên người mang thai, chưa thấy có tác động tương tự. Tuy nhiên, chỉ dùng thuốc cho người mang thai khi thực sự cần thiết và có cân nhắc kỹ lợi ích cao hơn so với nguy cơ cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Khi dùng đường uống, gabapentin vào được sữa mẹ, chỉ dùng gabapentin cho phụ nữ thời kỳ cho con bú khi thật cần thiết và đã cân nhắc kỹ lợi ích cao hơn nguy cơ rủi ro.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Gabapentin dung nạp tốt. Các ADR thường nhẹ hoặc trung bình và có khuynh hướng giảm dần trong vòng 2 tuần khi tiếp tục điều trị. Các ADR hay gặp nhất đối với thần kinh và thường là nguyên nhân gây ngừng thuốc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Mất phối hợp vận động, rung giật nhん cầu, mệt mỏi, chóng mặt, phù, buồn ngủ, giảm trí nhớ. Trẻ em từ 3 đến 12 tuổi: Gặp các vấn đề về thần kinh như lo âu, thay đổi cách ứng xử (quấy khóc, cảm giác sảng khoái hoặc trầm cảm, quá kích động, thái độ chống đối...).

Tiêu hóa: Khô tiêu, khô miệng, táo bón, đau bụng, tiêu chảy.

Tim mạch: Phù mạch ngoại vi.

Hô hấp: Viêm mũi, viêm họng - hẫu, ho, viêm phổi.

Mắt: Nhìn mờ thành hai, giảm thị lực.

Cơ xương: Đau cơ, đau khớp.

Da: Mẩn ngứa, ban da.

Máu: Giảm bạch cầu.

Khác: Liệt dương, nhiễm virus.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Thần kinh: Mất trí nhớ, mất ngôn ngữ, trầm cảm, cáu gắt hoặc thay đổi tâm trí, tính khí, liệt nhẹ, giảm hoặc mất dục cảm, nhức đầu.

Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa, chảy máu lợi, viêm miệng, mất hoặc rối loạn vị giác.

Tim mạch: Hạ huyết áp, đau thắt ngực, rối loạn mạch ngoại vi, hồi hộp.

Khác: Tăng cân, gan to.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thần kinh: Liệt dây thần kinh, rối loạn nhân cách, tăng dục cảm, giảm chức năng vận động, rối loạn tâm thần.

Tiêu hóa: Loét dạ dày - tá tràng, viêm thực quản, viêm đại tràng, viêm trực tràng.

Hô hấp: Ho, khản tiếng, viêm niêm mạc đường hô hấp, giảm thông khí phổi, phù phổi.

Mắt: Ngứa mắt, chảy nước mắt, bệnh võng mạc, viêm móng mắt.

Cơ xương: Viêm sụn, loãng xương, đau lưng.

Máu: Giảm bạch cầu (thường không có triệu chứng), thời gian máu chảy kéo dài.

Sốt hoặc rét run.

Hội chứng Stevens-Johnson.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Mất phối hợp vận động thường liên quan đến liều dùng. Nếu giảm liều mà không đỡ, phải ngừng thuốc.

Nếu nghi ngờ có hội chứng Stevens-Johnson, phải ngừng thuốc.

Không nên dừng thuốc đột ngột vì có thể làm tăng tần suất các cơn động kinh. Trước khi ngừng thuốc hoặc chuyển sang sử dụng thuốc chống động kinh khác cần phải giảm liều từ từ trong vòng ít nhất là 7 ngày.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Gabapentin được dùng theo đường uống, thời điểm uống thuốc không phụ thuộc vào bữa ăn.

Gabapentin thường được coi là không hiệu quả trong động kinh vắng ý thức.

Liều dùng:

Chống động kinh:

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: Điều trị hỗ trợ hoặc đơn trị liệu động kinh cục bộ có hoặc không có cơn co giật toàn thể.

Ngày đầu: 300 mg x 1 lần/ngày.

Ngày thứ 2: 300 mg/lần x 2 lần/ngày.

Ngày thứ 3: 300 mg/lần x 3 lần/ngày.

Hoặc ngày đầu: 300 mg/lần x 3 lần.

Sau đó liều có thể tăng thêm từng bước 300 mg (chia 3 lần) cách 2 - 3 ngày tăng 1 lần, dựa trên đáp ứng của người bệnh, cho đến khi đạt liều điều trị hiệu quả, thông thường là 900 - 3 600 mg/ngày, chia 3 lần; liều tối đa 4 800 mg/ngày.

Nên chia đều tổng liều hàng ngày cho 3 lần dùng thuốc và khoảng cách tối đa dùng thuốc không nên quá 12 giờ.

Đối với người bệnh suy giảm chức năng thận và đang thâm phân máu phải giảm liều; liều thích hợp cần hiệu chỉnh theo Cl_{cr} , được khuyến cáo như sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng
50 - 79	600 - 1 800 mg/ngày, chia 3 lần
30 - 49	300 - 900 mg/ngày, chia 3 lần
15 - 29	300 - 600 mg/ngày, chia 3 lần, uống cách nhặt
< 15	300 mg/ngày, chia 3 lần, uống cách nhặt
Thâm phân máu	200 - 300 mg *

* Liều nạp là 300 - 400 mg cho người bệnh lần đầu dùng gabapentin, sau đó 200 - 300 mg sau mỗi 4 giờ thâm phân máu. Trong những ngày không thâm phân, không dùng gabapentin.

Trẻ em: Điều trị hỗ trợ động kinh cục bộ kèm hoặc không kèm con co giật toàn thể.

Trẻ em 2 - dưới 6 tuổi:

Ngày đầu tiên: 10 mg/kg x 1 lần/ngày.

Ngày thứ hai: 10 mg/kg x 2 lần/ngày.

Ngày thứ ba: 10 mg/kg x 3 lần/ngày.

Tăng dần liều lên tùy thuộc vào đáp ứng của người bệnh, đến liều thông thường 30 - 70 mg/kg/ngày, chia 3 lần.

Trẻ em 6 - 12 tuổi:

Ngày đầu tiên: 10 mg/kg (tối đa 300 mg) x 1 lần/ngày.

Ngày thứ hai: 10 mg/kg (tối đa 300 mg) x 2 lần/ngày.

Ngày thứ ba: 10 mg/kg (tối đa 300 mg) x 3 lần/ngày.

Liều thông thường: 25 - 35 mg/kg/ngày, chia 3 lần.

Liều duy trì là 900 mg/ngày với trẻ nặng từ 26 - 36 kg và 1200 mg/ngày với trẻ nặng từ 37 - 50 kg, tổng liều/ngày được chia uống 3 lần. Liều tối đa: 70 mg/kg/ngày, chia 3 lần.

Ghi chú:

Một số trẻ không dung nạp được phản ứng thêm hàng ngày, kéo dài khoảng thời gian tăng thêm (tối hàng tuần) có thể thích hợp hơn.

Chưa có đánh giá về việc sử dụng gabapentin cho trẻ em dưới 12 tuổi bị suy thận.

Điều trị đau thần kinh:

Người lớn:

Ngày thứ nhất: 300 mg x 1 lần/ngày.

Ngày thứ hai: 300 mg/lần x 2 lần/ngày.

Ngày thứ ba: 300 mg/lần x 3 lần/ngày.

Hoặc ngày đầu: 300 mg/lần x 3 lần.

Sau đó liều có thể tăng thêm từng bước 300 mg (chia 3 lần) cách 2 - 3 ngày tăng 1 lần, dựa trên đáp ứng của người bệnh, cho đến khi đạt liều điều trị hiệu quả, liều tối đa 3 600 mg/ngày.

Tương tác thuốc

Khi dùng đồng thời, gabapentin không làm thay đổi được động học của các thuốc chống động kinh thường dùng như carbamazepin, phenytoin, acid valproic, phenobarbital, diazepam.

Thuốc kháng acid chứa nhôm và magnezi làm giảm sinh khả dụng của gabapentin khoảng 20% do ảnh hưởng đến hấp thu thuốc. Phải dùng gabapentin sau thuốc kháng acid ít nhất 2 giờ.

Morphin có thể làm giảm độ thanh thải của gabapentin vì vậy khi cho người bệnh sử dụng cả 2 loại thuốc trên cần kiểm soát các triệu chứng ức chế TKTW và điều chỉnh liều.

Cimetidin có thể làm giảm độ thanh thải ở thận của gabapentin.

Độ ổn định và bảo quản

Nang và viên nén: Bảo quản ở nhiệt độ từ 15 - 30 °C.

Dung dịch uống: Bảo quản trong tủ lạnh, nhiệt độ từ 2 - 8 °C.

Quá liều và xử trí

Quá liều gabapentin có thể gây nhìn mờ thành hai, nói lúi ríu, u ám, hôn mê và tiêu chảy. Hầu hết các trường hợp quá liều đều hồi phục sau khi sử dụng các biện pháp điều trị hỗ trợ. Có thể loại thuốc ra khỏi cơ thể bằng thẩm phân máu.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Anatin; Begaba 300; Bineurox; Bosrontin; Duogab; Epigaba 300; Gabacare 300; Gabafix; Gabahasan 300; Gabalept - 300; Gabanad 300; Gabantin 300; Gabapentina Gabamox; Gabasun; Gabator 300; Gaberon; Gabex-100; Gabin; Gabril; Gacnero; Gapentin; Gapivell; Garbapia; GardutinSPM; Gentixl; Gonnaz; Inta-GB 800; Kavifort; Microleptin; Mirgy; Narcutin; Nepatic; Nerlavex; Neubatel; Neuropencap; Neurobrain 300; Neurogesic 300; Neurogopen; Neurohadine; Neuronstad; Neurontin; Neuropentin; Noraquick 300; Nupentin; Nuradre 300; Ovaba; Penneutin; Penral; Redpentin 100; Remebentin 400; Remitat; Romofine; Rospatin 300; Sibgantin 400; Tebantin; Tecristin; Tunapentin; Unironteen.

GALAMIN

Tên chung quốc tế: Gallamine.

Mã ATC: M03AC02.

Loại thuốc: Thuốc giãn cơ loại phong bế thần kinh cơ không khử cực.

Dạng thuốc và hàm lượng

Ông tiêm 1 ml, 2 ml và 3 ml (40 mg/ml hay 20 mg/ml). Tá dược natri edetat, natri bisulfid (Flaxedil - Mỹ); kali metabisulfid, natri sulfide (Flaxedil - Canada).

Thường dùng dạng galamin triethiodid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Galamin là thuốc phong bế thần kinh cơ không khử cực. Thuốc tác dụng theo cơ chế cạnh tranh đối với các thụ thể acetylcholin, chiếm chỗ 1 hoặc 2 vị trí của thụ thể, do đó ngăn sự khử cực vì không cho acetylcholin tiếp cận thụ thể. Thuốc có thể bị đối kháng bởi các chất ức chế cholinesterase như neostigmin, edrophonium và pyridostigmin là những chất ngăn chặn sự phân hủy của acetylcholin khiến cho có nhiều acetylcholin hơn đến cạnh tranh với thuốc giãn cơ. Galamin có tác dụng làm liệt dây thần kinh phế vị và ít gây giải phóng histamin hơn nhiều chất phong bế thần kinh cơ khác. Liều rất cao galamin có thể gây phóng thích histamin.

Dược động học

Galamin triethiodid là một benzylisoquinolini, hợp chất amoni bậc 4 và hấp thu rất ít qua đường tiêu hóa. Thuốc hấp thu chậm và không đều khi tiêm tĩnh mạch. Sau khi tiêm tĩnh mạch, galamin phân

bố khắp các mô của cơ thể. Nửa đời phân bố là 16 phút. Thể tích phân bố ở trạng thái bền vững là khoảng 0,5 lit/kg. Giống như các thuốc phong bế thần kinh cơ khác, galamin không dễ qua hàng rào máu - não, màng tế bào hoặc nhau thai. Thuốc không bị chuyển hóa mà bài tiết hoàn toàn nguyên dạng ra nước tiểu qua lọc cầu thận. Độ thanh thải của cơ thể khoảng 1,6 ml/kg/phút và nửa đời thải trừ là 134 phút. Ở người suy thận, sự phong bế kéo dài đáng kể khi dùng thuốc. Nửa đời thải trừ tăng rất nhiều ở những người bệnh này, vì vậy chống chỉ định dùng galamin trong suy thận ở bất kỳ mức độ nào.

Chỉ định

Galamin được dùng trong gây mê phổi hợp để làm liệt cơ và để tạo thuận lợi cho phẫu thuật. Thuốc được dùng trong ngoại khoa, sản khoa và khoa chỉnh hình khi cần phải làm giãn cơ, sau khi dùng thuốc mê và cần hô hấp hỗ trợ. Hiện tượng giãn cơ xảy ra trong khoảng 1 - 2 phút sau khi tiêm tĩnh mạch và kéo dài khoảng 20 - 30 phút. Hiện nay, galamin không được dùng phổ biến trong thực tế lâm sàng vì có một số thuốc giãn cơ khác thay thế.

Chống chỉ định

Không dùng cho những người bệnh bị bệnh nhược cơ (myasthenia gravis), sôc, suy thận nặng và quá mẫn với galamin, iod và sulfid. Vì thuốc thải trừ qua thận, nên không được dùng cho những người bị rối loạn chức năng thận (mức lọc cầu thận dưới 50 ml/phút).

Thận trọng

Cần hết sức thận trọng khi dùng thuốc cho người bệnh bị rối loạn chức năng thận (mức lọc cầu thận dưới 50 ml/phút). Chỉ được dùng khi có sẵn những phương tiện bảo đảm thông khí có hiệu quả và hô hấp có kiểm soát với oxy.

Cũng cần chú ý khi dùng galamin cho người bị bệnh tim, tăng huyết áp và rối loạn chức năng phổi. Phải dùng thận trọng cho người có nguy cơ bị tăng nhịp tim nhưng có thể ưu tiên sử dụng cho người có nhịp tim chậm.

Tác dụng của galamin có thể bị ảnh hưởng bởi thân nhiệt, tình trạng nhược cơ, mất cân bằng điện giải và khi có ung thư phế quản. Có thể xảy ra phản ứng trụy tim mạch - hô hấp ở một số người mẫn cảm với sulfid khi dùng các chế phẩm galamin có chứa sulfid để bảo quản (đặc điểm của phản ứng với sulfid là trụy tim mạch - hô hấp).

Thời kỳ mang thai

Chưa có bằng chứng thỏa đáng về an toàn trong thời kỳ đầu mang thai. Tuy nhiên, trong nhiều năm thuốc vẫn được sử dụng rộng rãi mà không thấy có hậu quả xấu rõ rệt. Chỉ nên dùng khi không có cách nào an toàn hơn.

Trong phẫu thuật sản khoa, cần theo dõi cẩn thận khi dùng thuốc cho tới khi lấy được con ra ngoài.

Thời kỳ cho con bú

Galamin không có tác dụng khi dùng qua đường uống, do đó không ảnh hưởng gì đến trẻ đang bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Nhịp tim nhanh do tác dụng liệt phế vị của galamin: Tác dụng làm liệt thần kinh phế vị của galamin mạnh hơn các thuốc phong bế thần kinh cơ khác. Các liều lâm sàng bình thường gây tăng nhẹ huyết áp động mạch trung bình, giảm nhẹ sức cản mạch toàn thân và tăng đáng kể chỉ số tim.

Tác dụng giải phóng histamin: Các phản ứng phản vệ và dạng phản vệ, da đỏ ửng, co thắt phế quản, trụy tim mạch. Galamin ít có tác dụng giải phóng histamin hơn một số chất phong bế thần kinh cơ khác.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần truyền dịch và thuốc co mạch để điều trị hạ huyết áp nặng hoặc sốc.

Liều lượng và cách dùng

Liều lượng nêu ở đây có tính chất hướng dẫn chung. Liều thực tế phải tùy theo từng người. Để giảm thiểu nguy cơ quá liều, nên sử dụng một máy kích thích thần kinh ngoại vi nhằm theo dõi đáp ứng đối với các thuốc phong bế thần kinh cơ.

Người lớn: Lúc đầu tiêm tĩnh mạch 1 mg/kg, tối đa là 100 mg, sau đó tiêm những liều 0,5 - 1 mg/kg cách nhau 30 - 40 phút nếu cần, đối với kỹ thuật gây mê kéo dài. Có thể cho liều đầu tiên là 20 mg để thử trước khi gây mê nhằm xác định độ nhạy cảm.

Nếu không tiêm được tĩnh mạch, có thể tiêm bắp galamin có hoặc không kết hợp với hyaluronidase.

Người cao tuổi: Không có liều đặc biệt, ở người cao tuổi thường suy chức năng thận, hệ số thanh thải của galamin có thể giảm và do đó kéo dài tác dụng của thuốc.

Trẻ em: Nên tiêm tĩnh mạch liều 1,5 mg/kg thể trọng.

Trẻ sơ sinh: Nhạy cảm với galamin, vì vậy nên dùng liều 0,6 mg/kg.

Tương tác thuốc

Các kháng sinh (amikacin, gentamicin, kanamycin, neomycin, polymycin, tobramycin) và các thuốc mê (enfluran, ether, isofluran và methoxyfluran) làm tăng tác dụng của thuốc giãn cơ cho nên khi sử dụng kết hợp với những thuốc này nên giảm 30 - 50% liều galamin. Halothan ít có tác dụng phong bế thần kinh cơ hơn, vì vậy liều galamin cần giảm ít hơn.

Diazepam làm chậm hồi phục các tác dụng do galamin. Quinidin làm tăng tác dụng của các chất phong bế thần kinh cơ và có thể dẫn đến tình trạng tái giãn cơ sau phẫu thuật gây mê. Azathioprin có thể làm đảo ngược hoặc làm giảm tác dụng phong bế thần kinh cơ của galamin.

Tác dụng gây liệt thần kinh phế vị của galamin có thể làm giảm nguy cơ chậm nhịp tim và/hoặc hạ huyết áp do thuốc giảm đau gây ngủ, nhưng có thể làm tăng nguy cơ gây tăng nhịp tim và/hoặc tăng huyết áp ở một số người bệnh.

Dùng kết hợp với glycosid digitalis, không gây loạn nhịp hay ADR khác trên tim.

Các thuốc chẹn beta-adrenergic làm tăng hoặc kéo dài tác dụng của galamin.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc được bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, trừ khi có quy định đặc biệt của nhà sản xuất. Tránh ánh sáng và tránh đông lạnh.

Tương ky

Galamin tương hợp với dung dịch natri thiopental, song điều quan trọng là phải đổ galamin vào dung dịch thiopental mà không được làm ngược lại. Thuốc tương ky với các dung dịch pethidin hydrochlorid. Tốt hơn hết là không trộn các thuốc phong bế thần kinh cơ trong cùng một bơm tiêm hay dùng cùng một kim tiêm như các thuốc khác.

Quá liều và xử trí

Dùng quá liều galamin có thể gây ức chế hô hấp kéo dài như ngừng thở và trụy tim mạch. Tuy nhiên, hậu quả của quá liều galamin chưa chắc đã xảy ra. Nếu cần khử nhanh chóng tác dụng của thuốc, nên tiêm tĩnh mạch chất đối kháng neostigmin methylsulfat với liều khởi đầu 1 mg, sau đó thêm 0,5 mg cho tới khi hô hấp đã hồi phục tốt. Trước khi tiêm neostigmin bao giờ cũng phải tiêm tĩnh mạch atropin sulfat 0,5 - 1 mg. Phải theo dõi chặt chẽ người bệnh sau khi tiêm neostigmin cho tới khi hết nguy cơ về nhịp tim chậm quá mức và tái phát liệt cơ. Nên theo dõi bằng máy kích thích thần kinh ngoại vi để biết chắc chắn thuốc đã hết tác dụng trên cơ.

GALANTAMIN

Tên chung quốc tế: Galantamine.

Mã ATC: N06DA04.

Loại thuốc: Chống sa sút trí tuệ.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 4 mg, 8 mg, 12 mg.

Viên nang giải phóng chậm: 8 mg, 16 mg, 24 mg.

Dung dịch uống: 4 mg/ml.

Thường dùng dạng galantamin hydrobromid, liều lượng được tính theo galantamin base.

5,1 g galantamin hydrobromid tương đương với 4 mg galantamin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Galantamin là chất ức chế enzym acetylcholinesterase có tính chất cạnh tranh và hồi phục. Galantamin gắn thuận nghịch và làm bát hoạt acetylcholinesterase, do đó ức chế thủy phân acetylcholin, làm tăng nồng độ acetylcholin tại synap cholinergic. Ngoài ra, thuốc còn làm tăng hoạt tính của acetylcholin trên thụ thể nicotinic. Sự thiếu hụt acetylcholin ở vỏ não, nhân trán và hải mã được coi là một trong những đặc điểm sinh lý bệnh sớm của bệnh Alzheimer, gây sa sút trí tuệ và suy giảm nhận thức. Chất kháng cholinesterase như galantamin làm tăng hàm lượng acetylcholin nên làm giảm diễn biến của bệnh. Tác dụng của galantamin có thể giảm khi quá trình bệnh tiến triển và chỉ còn ít noron tiết acetylcholin còn hoạt động.

Dược động học

Galantamin hấp thu nhanh và hoàn toàn. Sinh khả dụng của thuốc khi dùng qua đường uống khoảng 90%. Sinh khả dụng của viên nén cũng giống sinh khả dụng của dung dịch uống. Thức ăn không tác động đến diện tích dưới đường cong (AUC) nhưng nồng độ tối đa (C_{max}) giảm khoảng 25% và thời gian đạt nồng độ đỉnh (T_{max}) bị chậm khoảng 1,5 giờ. Thuốc đạt được nồng độ đỉnh sau khi uống 1 giờ.

Galantamin liên kết với protein huyết tương thấp, khoảng 18%. Nồng độ thuốc trong não cao gấp 2 - 3 lần trong huyết tương.

Galantamin chuyển hóa ở gan thông qua cytochrom P₄₅₀ (chủ yếu do isoenzym CYP2D6 và CYP3A4) và liên hợp glucuronic.

Nửa đời thải trừ của galantamin là 7 - 8 giờ. Sau 7 ngày, phần lớn liều uống được tìm thấy trong nước tiểu, khoảng 6% được tìm thấy trong phân, khoảng 20 - 30% liều đào thải qua nước tiểu ở dạng không biến đổi.

Suy gan: Ở người suy gan vừa, sau khi uống một liều galantamin, độ thanh thải galantamin bị giảm khoảng 25% so với người bình thường.

Suy thận: Sau một liều duy nhất 8 mg, AUC tăng khoảng 37% ở người suy thận vừa và 67% ở người suy thận nặng so với người bình thường.

Người cao tuổi: Nồng độ galantamin trong huyết tương cao hơn so với người khoẻ mạnh 30 - 40%.

Chỉ định

Galantamin được dùng để điều trị chứng sa sút trí tuệ từ nhẹ đến trung bình trong bệnh Alzheimer.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Suy gan nặng.

Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 9 ml/phút).

Thận trọng

Cũng như các thuốc kích thích hệ cholinergic khác, cần sử dụng thận trọng galantamin trên các đối tượng sau:

Trên hệ tim - mạch: Thuốc gây chậm nhịp tim, блок nhĩ - thất nên cần đặc biệt thận trọng đối với người có loạn nhịp trên thất và người đang dùng các thuốc làm chậm nhịp tim. Tác dụng không mong muốn trên tim mạch cần thận trọng với bất kỳ đối tượng nào.

Trên hệ tiêu hóa: Thuốc làm tăng tiết dịch vị, cần sử dụng thận trọng trên các đối tượng có nguy cơ cao như người có tiền sử loét dạ dày - tá tràng, người đang dùng thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs).

Trên hệ tiết niệu: Do tác động trên hệ cholinergic nên thuốc có thể gây bí tiểu tiện.

Trên hệ thần kinh: Thuốc có khả năng làm tăng nguy cơ co giật, động kinh thứ phát do kích thích hệ cholinergic.

Trên hệ hô hấp: Thuốc gây tác động trên hệ cholinergic nên phải thận trọng đối với người có tiền sử bệnh hen hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

Thận trọng khi dùng galantamin cho người suy gan hoặc suy thận từ nhẹ đến trung bình.

Cần thận trọng khi gây mê dùng thuốc succinylcholin và các thuốc chẹn thần kinh - cơ khác ở người đang dùng galantamin vì thuốc này có thể làm tăng tác dụng của thuốc gây giãn cơ.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu trên người mang thai. Nghiên cứu trên động vật cho thấy galantamin làm chậm quá trình phát triển của bào thai và động vật mới sinh. Cần thận trọng khi dùng cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa xác định được galantamin có qua sữa mẹ hay không. Tuy nhiên, không chỉ định dùng thuốc đối với phụ nữ thời kỳ cho con bú hoặc khi dùng galantamin không nên cho con bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp, ADR > 10/100

Tiêu hóa: Buồn nôn (6 - 24%), nôn (4 - 13%), tiêu chảy (6 - 12%).

Thường gặp, ADR > 1/100

Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, chán ăn, sụt cân, đau bụng, khó tiêu.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Nhịp tim chậm, hạ huyết áp tư thế, suy tim, блок nhĩ - thất, hồi hộp, rung nhĩ, khoảng QT kéo dài, блок nhánh, nhịp nhĩ nhanh, ngắt.

Tiêu hóa: Khó tiêu, viêm dạ dày - ruột, chảy máu tiêu hóa, khó nuốt, tăng tiết nước bọt, náu.

TKTW: Chóng mặt, mệt mỏi, nhức đầu, run, giật cơ, co giật, trầm cảm, mất ngủ, ngủ gà, lú lẫn, hội chứng loạn thần.

Tiết niệu: Tiểu tiện không kèm được, tiểu tiện nhiều lần, đi tiểu đêm, đái máu, viêm đường tiết niệu, bí tiểu tiện, sỏi thận.

Chuyển hóa: Tăng đường huyết, tăng phosphatase kiềm.

Khác: Thiếu máu, chảy máu, ban đỏ, chảy máu cam, giảm tiểu cầu, viêm mũi.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thủng thực quản.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR trên đường tiêu hóa (nôn, buồn nôn, tiêu chảy, chán ăn, sụt cân) thường gặp nhất và tăng theo liều dùng. Để giảm bớt các ADR này, nên dùng galantamin vào bữa ăn, dùng thuốc chống nôn, uống đủ nước.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Galantamin hydrobromid thường được dùng qua đường uống, ngày 2 lần, tốt nhất là vào các bữa ăn sáng và tối.

Đã có loại chế phẩm galantamin giải phóng chậm thường được dùng 1 lần mỗi ngày.

Liều dùng:

Người lớn:

Liều khởi đầu: 4 mg/lần, ngày 2 lần trong 4 tuần, nếu thuốc dung nạp tốt, sau đó tăng liều lên 8 mg/lần, ngày 2 lần, duy trì trong ít nhất 4 tuần. Sau đó tùy theo đáp ứng và sự dung nạp thuốc của người bệnh mà tăng liều lên 12 mg/lần, ngày 2 lần, nếu dùng chế phẩm giải phóng chậm chỉ 1 lần với liều tương đương của mỗi ngày. Dùng liều cao 16 mg/lần, ngày 2 lần, hiệu quả điều trị không tăng và dung nạp thuốc giảm.

Nếu quá trình điều trị bị gián đoạn từ 3 ngày trở lên thì cần bắt đầu điều trị lại với mức liều thấp nhất rồi tăng dần đến mức liều tối ưu. Sử dụng thận trọng trên người suy gan hoặc suy thận nhẹ đến vừa, liều không được vượt quá 16 mg/ngày. Nếu suy gan nặng hoặc suy thận nặng (độ thanh thải dưới 9 ml/phút) không được khuyến cáo dùng.

Đối với người suy gan mức độ trung bình: Khởi đầu dùng 4 mg/lần, ngày một lần trong ít nhất một tuần, sau đó có thể tăng dần liều lên đến tối đa 8 mg/lần, ngày 2 lần, nếu dùng chế phẩm giải phóng chậm, chỉ dùng 1 lần với liều tương đương của mỗi ngày.

Trẻ em:

Không nên dùng cho trẻ em vì chưa xác định được liều an toàn có hiệu quả.

Tương tác thuốc

Tương tác được lực học:

Khi gây mê: Galantamin hiệp đồng tác dụng với các thuốc giãn cơ kiểu succinylcholin dùng trong phẫu thuật.

Thuốc kháng cholinergic đối kháng với tác dụng của galantamin.

Thuốc kích thích cholinergic (chất chủ vận cholinergic hoặc chất ức chế cholinesterase) hiệp đồng tác dụng khi dùng đồng thời.

Thuốc chống viêm không steroid (NSAID): Galantamin gây tăng tiết dịch đường tiêu hóa, hiệp đồng ADR trên hệ tiêu hóa với NSAID, tăng nguy cơ chảy máu tiêu hóa.

Các thuốc làm chậm nhịp tim như digoxin và các chất ức chế beta: Có khả năng xảy ra tương tác với galantamin.

Tương tác được động học:

Các thuốc cảm ứng hoặc ức chế cytochrom P₄₅₀ có thể làm thay đổi chuyển hóa galantamin, gây tương tác được động học.

Cimetidin và paroxetine làm tăng sinh khả dụng của galantamin.

Erythromycin và ketoconazol làm tăng diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian của galantamin.

Amitriptylin, fluoxetine, fluvoxamine và quinidine làm giảm thanh thải galantamin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ từ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Biểu hiện quá liều galantamin tương tự như biểu hiện quá liều các thuốc kích thích cholinergic khác. Thuốc tác động trên TKTW, hệ phó giao cảm và thần kinh - cơ với các triệu chứng như: Buồn nôn, nôn, co thắt đường tiêu hóa, tiêu chảy, tăng tiết dịch (chảy nước mắt, nước mũi, tăng tiết nước bọt, mồ hôi), nhịp tim chậm, hạ huyết áp, co giật, liệt cơ hoặc co cứng cơ, suy hô hấp và có thể gây tử vong.

Giải độc đặc hiệu bằng thuốc kháng cholinergic như dùng atropine tiêm tĩnh mạch bắt đầu từ 0,5 đến 1,0 mg, cho đến khi có đáp ứng.

Đồng thời sử dụng các biện pháp điều trị hỗ trợ ngộ độc chung. Chưa biết galantamin cùng các chất chuyển hóa có bị loại bỏ bằng thải phân không (thải phân màng bụng, thận nhân tạo).

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Deruff; Galapele 4; Newgala; Paralys; Reminyl; Tagaluck.

GALI NITRAT

Tên chung quốc tế: Gallium nitrate.

Mã ATC: Chưa có.

Loại thuốc: Thuốc chống tăng calci huyết (do ung thư), thuốc ức chế tiêu xương.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm 25 mg/ml (500 mg).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Gali nitrat là một muối vô cơ kim loại có tác dụng làm giảm calci huyết. Thuốc có tác dụng ức chế tiêu xương do mô ung thư gây ra, gần đây đã được nhiều nước chấp nhận để điều trị tăng calci huyết do ung thư. Thuốc tác động làm giảm tiêu xương do hủy cốt bào, tác dụng gián tiếp hoặc ít gây tạo xương, do đó làm giảm calci huyết. Một số kinh nghiệm lâm sàng trên người bệnh bị tăng calci huyết do ung thư chứng tỏ gali nitrat có hiệu quả làm calci huyết trở lại bình thường trong 75 - 85% số người bệnh và được dung nạp tốt ở người có chức năng thận bình thường, ít gây tác dụng có hại về lâm sàng, nhưng sử dụng bị hạn chế do độc tính với thận. Trong một số thử nghiệm lâm sàng so sánh, gali nitrat chứng tỏ là một thuốc chống tăng calci huyết hiệu quả hơn calcitonin hoặc etidronat và tạo được đáp ứng calci huyết bình thường kéo dài hơn. Gali nitrat thường vẫn được chỉ định để điều trị triệu chứng tăng calci huyết do ung thư ở người đã không đáp ứng với liệu pháp bù nước đầy đủ.

Gali nitrat cũng đã cho thấy có tác dụng trong những trường hợp có rối loạn calci huyết cùng với tăng mật độ xương một cách bất thường như ở bệnh Paget và đang được nghiên cứu để đưa vào phác đồ điều trị bệnh lympho non-Hodgkin lan tỏa. Để điều trị bệnh Paget, gali nitrat được tiêm dưới da với liều 250 - 500 mg/kg thể trọng một ngày, trong 14 ngày, sau đó ngừng thuốc 4 tuần rồi nhắc lại liệu trình điều trị trên (nếu cần).

Gali nitrat không qua bất kỳ biến đổi sinh học nào và bài tiết qua thận.

Chỉ định

Gali nitrat chưa được thử nghiệm rộng rãi ở các thể tăng calci huyết khác, nên sử dụng hiện nay chỉ hạn chế cho tăng calci huyết do ung thư khi không đáp ứng với liệu pháp bù nước thỏa đáng.

Chống chỉ định

Suy thận khi creatinin huyết thanh lớn hơn 2,5 mg/dl.

Thận trọng

Nếu dùng gali nitrat cho người có suy thận nhẹ (nồng độ creatinin huyết thanh khoảng 2 - 2,5 mg/dl) phải giám sát thường xuyên chức năng thận; nhà sản xuất khuyến cáo phải ngừng dùng gali nitrat nếu nồng độ creatinin huyết thanh tăng quá 2,5 mg/dl trong khi điều trị bằng thuốc này.

Phải giám sát calci huyết thanh hàng ngày, phospho huyết thanh mỗi tuần hai lần và albumin huyết thanh trước và sau mỗi đợt điều trị. Trong khi điều trị phải theo dõi hàng ngày hoặc cách 2 đến 3 ngày creatinin huyết thanh và urê máu.

Thời kỳ mang thai

Vì thiếu só liệu chứng tỏ tính an toàn, nên chỉ dùng gali nitrat cho người mang thai khi rất cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Gali nitrat chỉ dùng hạn chế cho chứng tăng calci huyết do ung thư, do đó, nên tránh cho con bú khi dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Gali nitrat có thể gây độc nghiêm trọng cho thận, đặc biệt khi truyền tĩnh mạch nhanh.

Thường gặp, ADR > 1/100

Chuyên hóa: Giảm phosphat huyết (đau xương, chán ăn, yếu cơ).
Thận: Độc cho thận (đái máu, tăng hoặc giảm nhiều số lần tiểu tiện hoặc số lượng nước tiểu, khát nhiều, chán ăn, buồn nôn hoặc nôn).
Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Chuyên hóa: Giảm calci huyết (co cứng cơ bụng, co cơ, lú lẫn).

Tiêu hóa: Ỉa chảy, vị kim loại, buồn nôn, nôn.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Thiếu máu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Gali nitrat dung nạp tốt đối với người có chức năng thận tốt, gây ít tác dụng phụ về lâm sàng, nhưng thuốc chỉ dùng trong trường hợp tăng calci huyết do ung thư, chức năng thận thường suy giảm nên phải thận trọng. Phải ngừng điều trị nếu creatinin huyết thanh lớn hơn 2,5 mg/dl hoặc nếu có hạ calci huyết và có thể phải cho calci thay thế ngắn hạn khi hạ calci huyết.

Liều lượng và cách dùng**Cách dùng:**

Gali nitrat được truyền tĩnh mạch chậm. Pha loãng liều gali nitrat đã tính dùng cho một ngày, tốt nhất với 1 lít dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% và truyền trong thời gian 24 giờ.

Liều lượng:

Để điều trị tăng calci huyết do ung thư: Liều 100 đến 200 mg/m² diện tích cơ thể mỗi ngày, truyền trong 5 ngày. Nếu đạt được nồng độ tối ưu dưới 5 ngày, có thể ngừng điều trị. Có thể điều trị nhắc lại sau 2 đến 4 tuần, nếu cần thiết.

Nếu nồng độ calci huyết hạ quá mức cho phép thì cần ngừng điều trị với gali nitrat và tạm thời bổ sung calci.

Cần bổ sung nước đầy đủ trước và trong điều trị, phải duy trì lượng nước tiểu đào thải ít nhất là 2 lít mỗi ngày và phải theo dõi đều đặn chức năng thận.

Để điều trị tăng calci huyết nhẹ hoặc không có triệu chứng, các biện pháp bảo tồn (thí dụ chỉ bù nước hoặc bù nước phối hợp với thuốc lợi tiểu) tốt hơn liệu pháp gali nitrat thường được dùng, nhưng tránh bù nước quá nhiều, ảnh hưởng đến tình trạng tim mạch.

Sự an toàn và hiệu quả khi sử dụng gali nitrat ở trẻ dưới 18 tuổi chưa được đánh giá.

Tương tác thuốc

Nên tránh dùng đồng thời thuốc này với các thuốc độc cho thận khác như aminoglycosid.

Dùng đồng thời với các chế phẩm chứa calci hoặc vitamin D kể cả calcifediol và calcitriol có thể gây đối kháng tác dụng của gali nitrat.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C, trừ khi nhà sản xuất có chỉ dẫn khác. Dung dịch đã pha chế bảo quản ở nhiệt độ trong phòng có điều hòa trong 48 giờ hoặc để tủ lạnh trong 7 ngày cũng không mất hiệu lực.

Tương kỵ

Không nên pha lẫn gali nitrat với các thuốc khác.

Quá liều và xử trí

Xử trí quá liều: Ngừng thuốc, bù đủ nước, có thể dùng hoặc không dùng thuốc lợi tiểu trong 2 đến 3 ngày; theo dõi calci huyết thanh, chức năng thận và lưu lượng nước tiểu.

GANCICLOVIR

Tên chung quốc tế: Ganciclovir.

Mã ATC: J05AB06, S01AD09.

Loại thuốc: Thuốc chống virus.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 250 mg, 500 mg.

Lọ bột pha tiêm: 500 mg ganciclovir natri.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ganciclovir là một nucleosid tổng hợp tương tự guanin có cấu trúc giống acyclovir. Ganciclovir có tác dụng chống các loại virus ở người như *Herpes simplex* typ I (HSV-1), *Herpes simplex* typ II (HSV-2), *Cytomegalovirus* (CMV). Virus *Epstein-Barr*, virus *Varicella zoster* (VZV) và virus *Herpes simplex* 6 cũng nhạy cảm với thuốc.

Cơ chế tác dụng của ganciclovir chưa được giải thích đầy đủ, nhưng nhiều giả thiết cho rằng thuốc có tác dụng bằng cách gây nhiễu quá trình tổng hợp DNA. Vào cơ thể, ganciclovir được phosphoryl hóa chuyển thành dạng ganciclovir triphosphat, chất này có cấu trúc tương tự như cơ chất dGTP (deoxyguanosin-5'-triphosphat) của enzym phiên mã ngược nên đã cạnh tranh với dGTP để được gắn vào DNA của virus, bên cạnh đó nó còn được xem như một nucleotid giả, gây nhiễu và làm ngừng quá trình sao chép, tổng hợp của virus. Quá trình này xảy ra một cách chọn lọc trong các tế bào nhiễm virus.

Người ta cho rằng ganciclovir được phosphoryl hóa trong cơ thể bởi enzym thymidin kinase (có trong tế bào nhiễm HSV-1, HSV-2 và VZV) hoặc bởi deoxyguanosin kinase (trong tế bào nhiễm CMV và virus *Epstein-Barr*) thành dạng ganciclovir monophosphat. Sau đó sự phosphoryl hóa được tiếp tục nhờ các kinase của tế bào để chuyển tiếp thành dạng diphosphat và triphosphat hoạt động. Khác với acyclovir là chỉ được phosphoryl hóa rất ít bởi enzym của tế bào thường (tế bào vật chủ), ganciclovir dễ bị phosphoryl hóa hơn bởi các enzym tương tự có trong các tế bào lành (không nhiễm), đặc biệt trong các tế bào phân chia nhanh (như tế bào tuy xương). Khả năng bị phosphoryl hóa của ganciclovir trong tế bào lành xấp xỉ từ 10% đến ngang bằng so với quá trình xảy ra trong tế bào nhiễm virus. Bên cạnh đó, một số ý kiến giải thích rằng tác dụng trên CMV của ganciclovir cao hơn so với acyclovir là do sự di chuyển ganciclovir triphosphat chậm hơn bởi các phosphatase trong tế bào; và trong các tế bào nhiễm, ganciclovir được phosphoryl nhanh hơn acyclovir. Ganciclovir có tác dụng chọn lọc, được dùng trong điều trị các trường hợp viêm vũng mạc do nhiễm trùng cơ hội virus cự bào (*Cytomegalovirus* - CMV) ở người bệnh nhiễm HIV/AIDS và các bệnh nhiễm CMV. Thuốc cũng được dùng trong phòng nhiễm CMV bị suy giảm miễn dịch.

Phổ tác dụng: Ganciclovir có phổ tác dụng giống acyclovir trên các virus *Herpes*, tốt nhất trên HSV-1 và HSV-2, CMV ở người, virus *Epstein-Barr*, virus *Varicella zoster* và virus *Herpes simplex* 6 cũng có nhạy cảm.

Kháng thuốc: Đã thấy thông báo các virus *Herpes simplex*, *Varicella zoster* và CMV kháng ganciclovir *in vitro*. Do tác dụng của thuốc phụ thuộc vào sự phosphoryl hóa trong tế bào, nên thuốc có thể bị kháng khi thiếu hoặc giảm lượng enzym (như thymidin kinase) hoặc giảm nhạy cảm của polymerase DNA của virus. Kháng thuốc đã thấy trên các chủng CMV phân lập từ bệnh nhân dùng liều khởi đầu cao và điều trị trong thời gian dài; cũng đã thấy

kháng thuốc ở bệnh nhân AIDS bị viêm vũng mạc do CMV. Kháng chéo với cidofovir là thường gặp.

Dược động học

Ganciclovir được hấp thu kém qua đường tiêu hóa sau khi uống và cũng rất hạn chế thuốc vào được tuần hoàn sau khi tiêm thuốc trong thể kinh. Sinh khả dụng đường uống chỉ đạt khoảng 5% và tăng đến 6 - 9% khi uống trong bữa ăn.

Nghiên cứu trên số ít người lớn suy giảm miễn dịch nhiễm virus CMV có chức năng thận bình thường, sau khi tiêm truyền trong 1 giờ, liều 5 mg/kg mỗi 12 giờ, nồng độ đỉnh huyết tương trung bình đạt khoảng 9,5 - 11,6 microgam/ml và nồng độ đáy đạt khoảng 1,6 microgam/ml. Trên người nhiễm HIV, dùng liều uống 1 g, 8 giờ một lần, nồng độ đỉnh huyết tương ở trạng thái ổn định đạt khoảng 0,85 microgam/ml, và đạt 0,96 microgam/ml khi dùng cùng thức ăn. Sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc được phân bố vào khắp các mô và dịch cơ thể, kể cả dịch trong mắt và dịch não tủy. Nồng độ của ganciclovir trong dịch não tuy biến thiên trong khoảng 7 - 70% nồng độ trong huyết tương. Liên kết với protein từ 1 đến 2%. Thuốc gần như không bị chuyển hóa ở gan ngoài sự chuyển đổi ganciclovir triphosphat trong tế bào. Nồng độ thuốc trong huyết tương của người có chức năng thận bình thường thay đổi qua 2 pha, với nửa đời pha phân bố ban đầu trung bình khoảng 0,23 - 0,76 giờ; nửa đời pha thải trừ cuối cùng khoảng 2,5 - 3,6 giờ. Nửa đời thải trừ trung bình ở người có chức năng thận bình thường từ 2,5 - 4,5 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch và khoảng 4 - 5,7 giờ sau khi uống. Ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận, nửa đời thải trừ có thể tăng đến 28,5 giờ. Thuốc thải trừ chủ yếu qua thận, phần lớn thải trừ ở dạng không đổi trong nước tiểu. Thâm tách máu có thể giảm nồng độ ganciclovir huyết thanh tới khoảng 50%.

Chỉ định

Điều trị viêm vũng mạc do CMV ở người bệnh suy giảm miễn dịch, bao gồm cả những bệnh nhân AIDS.

Một số trường hợp viêm phổi, viêm đại tràng và viêm thực quản do nhiễm CMV.

Phòng nhiễm bệnh ở những người bệnh ghép cơ quan có nguy cơ lây nhiễm CMV.

Phòng nhiễm CMV cho bệnh nhân nhiễm HIV.

Phòng tái phát bệnh do CMV. Do hiện nay chưa có thuốc kháng CMV, điều trị chủ yếu là duy trì và hỗ trợ cho những bệnh nhân sau đợt nhiễm tiên phát.

Điều trị nhiễm một số virus khác như virus *Epstein-Barr*, tuy nhiên còn hạn chế vì tương quan an toàn - hiệu quả chưa được khẳng định.

Điều trị nhiễm virus *Herpes* (HSV-1 và HSV-2), virus thủy đậu, zona.

Chống chỉ định

Quá mẫn với acyclovir hoặc ganciclovir.

Phụ nữ có thai và phụ nữ đang cho con bú.

Số lượng bạch cầu đa nhân trung tính dưới 500/mm³, số lượng tiểu cầu dưới 25 000/mm³.

Thận trọng

Thận trọng khi dùng đường tiêm, không được tiêm tĩnh mạch nhanh hoặc tiêm cá liều ngay một lúc.

Thận trọng với người bệnh suy giảm chức năng thận. Điều chỉnh liều dùng cho người già và người bệnh thận theo độ thanh thải creatinin huyết thanh.

Do thuốc có ảnh hưởng độc với máu, nên cần theo dõi công thức máu thường xuyên, chú ý đặc biệt với công thức bạch cầu, bạch cầu trung tính, tiểu cầu; nên xét nghiệm 2 - 3 lần trong một tuần

trong khi điều trị bằng đường tiêm và ít nhất 1 lần/tuần khi điều trị duy trì.

Thận trọng với người bệnh có tiền sử bệnh huyết học, đặc biệt giảm bạch cầu, hoặc có tiền sử giảm bạch cầu khi dùng thuốc, người bệnh điều trị bằng các thuốc ức chế tủy xương, điều trị phóng xạ. Thông báo cho bệnh nhân biết rằng ganciclovir không chữa khỏi hẳn bệnh viêm võng mạc do CMV. Do vậy, bệnh có thể tiếp tục hoặc tái phát, đặc biệt khi bị suy giảm miễn dịch liên tục. Nên kiểm tra mắt định kỳ, khoảng 6 tuần một lần.

Nghiên cứu *in vitro* và trên động vật thí nghiệm cho thấy ganciclovir có khả năng gây đột biến gen và ung thư. Thuốc có thể ảnh hưởng tới sự sinh tinh trùng và khả năng sinh sản. Bệnh nhân nam cần dùng các biện pháp tránh thai trong khi điều trị và ít nhất 90 ngày sau khi điều trị.

An toàn và hiệu quả trên trẻ em dưới 13 tuổi chưa được xác định, nên thận trọng và cân nhắc lợi ích - nguy cơ khi dùng thuốc cho trẻ em.

Thời kỳ mang thai

Ganciclovir có thể gây quái thai hay độc cho phôi khi thử với liều dùng cho người. Kinh nghiệm về việc sử dụng ở người mang thai còn rất ít. Không dùng ganciclovir khi có thai, hoặc cân nhắc giữa lợi ích và rủi ro có thể xảy ra với bào thai nếu cần thiết phải sử dụng. Do khả năng tiềm ẩn gây đột biến của ganciclovir, phụ nữ ở tuổi sinh đẻ nên dùng biện pháp tránh thai khi điều trị bằng ganciclovir.

Thời kỳ cho con bú

Không biết ganciclovir có thải trừ qua sữa mẹ không. Tuy vậy, do có nhiều thuốc bài tiết vào sữa và do ganciclovir gây quái thai và ung thư trên động vật thực nghiệm, nên có thể xảy ra các phản ứng nghiêm trọng ở trẻ đang bú khi người mẹ dùng ganciclovir. Cần chỉ dẫn người mẹ ngừng cho con bú nếu họ đang dùng ganciclovir. Không được cho con bú trong vòng 72 giờ sau liều cuối cùng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng bất lợi thường gặp nhất của ganciclovir là trên huyết học như giảm bạch cầu hạt, thiếu máu (20 - 25%), giảm tiểu cầu (6%), giảm bạch cầu trung tính (5% khi uống, 14% khi tiêm). Giảm bạch cầu trung tính có thể xuất hiện ở tuần đầu hoặc tuần thứ 2 sau khi điều trị bằng ganciclovir. Người bệnh AIDS có nguy cơ giảm bạch cầu trung tính nhiều hơn so với người bệnh bị suy giảm miễn dịch khác. Người bệnh suy giảm miễn dịch do thuốc có nhiều nguy cơ bị giảm tiểu cầu hơn người bệnh AIDS.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Sốt.

Máu: Thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Da: Ngoại ban.

Gan: Tăng transaminase.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Run rẩy, chán ăn, chóng mặt, đau đầu.

Máu: Tăng bạch cầu ura eosin.

Tuần hoàn: Loạn nhịp, tăng huyết áp hoặc hạ huyết áp.

Thần kinh: Suy nghĩ không bình thường, nằm mơ, mất điều vận, hôn mê, lú lẫn, mất ngủ, run, dễ kích động.

Tiêu hóa: Táo bón, ỉa chảy, chảy máu, đau bụng, buồn nôn.

Da: Rụng tóc, ngứa, mày đay.

Hô hấp: Khó thở.

Mắt: Bong tách võng mạc ở người bệnh bị viêm võng mạc do nhiễm CMV điều trị bằng ganciclovir. Tỷ lệ gặp có thể cao hơn ở những bệnh nhân AIDS.

Phản kháng: Đau và viêm tĩnh mạch ở vùng tiêm, urê và creatinin huyết cao, giảm glucose huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các phản ứng bất lợi ở máu có thể hồi phục ở một số bệnh nhân khi ngừng điều trị hoặc giảm liều. Do vậy, cần kiểm tra công thức máu thường xuyên trong khi dùng thuốc, ngừng thuốc hoặc giảm liều nếu thấy có dấu hiệu bị ảnh hưởng. Công thức máu có thể trở lại bình thường sau 3 - 7 ngày.

Có thể dùng các tác nhân kích thích tạo máu cùng với ganciclovir để hạn chế độc tính với máu.

Kiểm tra mắt định kỳ trong khi dùng thuốc.

Điều trị triệu chứng với các phản ứng bất lợi và hỗ trợ.

Thảm tách máu và truyền dịch có thể giảm nồng độ thuốc trong máu.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Ganciclovir có thể được dùng đường uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch chậm.

Nên uống thuốc vào bữa ăn hoặc sau khi ăn do thuốc được hấp thu tốt hơn khi có thức ăn. Chỉ nên dùng dạng thuốc uống trong trường hợp phòng nhiễm CMV cho các bệnh nhân nhiễm HIV và cấy ghép tạng hoặc điều trị duy trì cho trường hợp viêm võng mạc do CMV đã ổn định sau khi điều trị bằng đường tiêm.

Tiêm truyền tĩnh mạch chậm (dạng ganciclovir natri) với tốc độ hằng định trong ít nhất 1 giờ, dùng dung dịch có nồng độ không quá 10 mg/ml. Không được tiêm trực tiếp vào tĩnh mạch hoặc tiêm truyền nhanh vì có thể tạo nồng độ thuốc trong huyết tương cao tới mức gây độc cho người bệnh. Người bệnh cần được cung cấp nước đầy đủ để hạn chế tăng độc tính.

Không nên tiêm bắp hoặc tiêm dưới da vì sẽ bị kích ứng nặng do dung dịch thuốc có trị số pH cao (khoảng 11) và hạn chế được viêm tĩnh mạch huyết khối.

Ganciclovir cũng được dùng dạng cấy (implant) trong thể kính để điều trị viêm võng mạc do CMV, tuy nhiên, an toàn và hiệu quả chưa được xác định.

Pha dung dịch tiêm truyền

Hòa tan lọ thuốc tiêm bột ganciclovir trong nước cất pha tiêm (nồng độ khoảng 50 mg/ml). Pha loãng tiếp bằng dung dịch tiêm truyền natri clorid 0,9%, dextrose 5%, hoặc dung dịch tiêm truyền Ringer hoặc Ringer lactat để có dung dịch chứa không quá 10 mg/ml. Không được dùng nước pha tiêm có chất bảo quản paraben vì có thể gây tảo. Dung dịch tiêm truyền phải dùng trong vòng 24 giờ để giảm nguy cơ nhiễm khuẩn.

Liều dùng:

Liều dùng của thuốc qui định theo dạng ganciclovir base. Với các trường hợp điều trị, thường khởi đầu bằng đợt liều tiêm (tấn công), sau đó điều trị duy trì.

Điều trị bệnh viêm võng mạc do CMV ở người có chức năng thận bình thường.

Điều trị khởi đầu: 5 mg/kg/lần, 12 giờ một lần. Tiêm truyền tĩnh mạch chậm trong 1 giờ, với tốc độ không đổi. Đợt điều trị khoảng 14 - 21 ngày, sau đó dùng liều duy trì.

Không dùng đường uống khi điều trị khởi đầu.

Điều trị duy trì:

Tiêm truyền tĩnh mạch: 5 mg/kg/lần/ngày, dùng liên tục 7 ngày/tuần; Hoặc tiêm liều 6 mg/kg/lần/ngày, dùng 5 ngày/tuần.

Uống: 1 000 mg/lần, 3 lần/ngày, uống vào bữa ăn; Hoặc 500 mg/lần, 6 lần/ngày, cách nhau 3 giờ/lần vào ban ngày, uống cùng với thức ăn.

Trường hợp đang điều trị duy trì mà viêm võng mạc do CMV tiến triển hoặc tái phát thì cần bắt đầu lại với một đợt như liều khởi đầu bằng tiêm truyền tĩnh mạch.

Phòng bệnh nhiễm CMV cho người bệnh bị nhiễm HIV giai đoạn cuối, chức năng thận bình thường; phòng cho người nhiễm HIV/AIDS khi có TCD_H^{(+) < 50/mm³}

Uống: 1 000 mg/lần, 3 lần/ngày.

Phòng bệnh nhiễm CMV cho người bệnh ghép cơ quan, có chức năng thận bình thường: Liều khởi đầu và duy trì giống như điều trị viêm võng mạc do CMV, nhưng đợt điều trị khởi đầu trong khoảng 7 - 14 ngày. Thời gian dùng liều duy trì phụ thuộc vào triệu chứng lâm sàng và mức độ suy giảm miễn dịch (như phòng cho người bệnh ghép cơ quan có huyệt thanh dương tính với CMV, thời gian điều trị cần ít nhất 1 tháng).

Người bệnh suy thận: Cần điều chỉnh liều theo độ thanh thải creatinin.

Tiêu truyền tĩnh mạch:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng (khởi đầu)	Khoảng cách liều (khởi đầu)	Liều dùng (duy trì)	Khoảng cách liều (duy trì)
> 70	Không cần điều chỉnh		Không cần điều chỉnh	
50 - 69	2,5 mg/kg	12 giờ	2,5 mg/kg	24 giờ
25 - 49	2,5 mg/kg	24 giờ	1,25 mg/kg	24 giờ
10 - 24	1,25 mg/kg	24 giờ	0,625 mg/kg	24 giờ
< 10	1,25 mg/kg	3 lần/tuần, sau khi thẩm tách máu	0,625 mg/kg	3 lần/tuần, sau khi thẩm tách máu

Uống: Theo độ thanh thải creatinin như sau:

50 - 69 ml/phút: 1 500 mg/lần/ngày hoặc 500 mg/lần, 3 lần/ngày;
25 - 49 ml/phút: 1 000 mg/lần/ngày hoặc 500 mg/lần, 2 lần/ngày;
10 - 24 ml/phút: 500 mg/lần/ngày;

< 10 ml/phút: 500 mg/lần, 3 lần/tuần sau khi thẩm tách máu.

Thẩm tách phúc mạc: Liều như liều dùng với độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút.

Lọc máu động mạch - tĩnh mạch hoặc tĩnh mạch - tĩnh mạch liên tục: Dùng với liều 2,5 mg/kg/lần, 24 giờ/lần.

Tương tác thuốc

Zidovudin: Nghiên cứu *in vitro* cho thấy ganciclovir đối kháng tác dụng của zidovudin với HIV. Hơn nữa, cả 2 thuốc này đều gây tăng nguy cơ độc với máu, nên không dùng đồng thời 2 thuốc này trong điều trị.

Didanosin: Nghiên cứu *in vitro* cho thấy ganciclovir đối kháng tác dụng của didanosin với HIV, chưa rõ ảnh hưởng trên lâm sàng. Dùng didanosin 2 giờ trước hoặc dùng đồng thời với ganciclovir cho thấy tăng diện tích dưới đường cong (AUC) của didanosin và giảm AUC của ganciclovir. Nếu cần thiết phải kết hợp để điều trị, cần thận trọng và theo dõi độc tính của didanosin.

Foscanet: *In vitro* cho thấy foscanet có tác dụng hiệp đồng với ganciclovir trên CMV và virus HSV-2. Dùng đồng thời 2 thuốc này có thể làm ngừng tiến triển và giảm được triệu chứng bệnh đáng kể so với khi điều trị riêng, mặc dù tỷ lệ gây thiếu máu có thể cao hơn nhưng chưa tới mức cần phải ngừng điều trị. Cần có thêm những nghiên cứu điều trị phối hợp 2 thuốc này để đánh giá tính an toàn và hiệu quả của phác đồ khi dùng dài ngày.

Probenecid làm tăng AUC của ganciclovir khi dùng đồng thời, có thể do probenecid làm giảm thải trừ ganciclovir qua thận. Do vậy cần theo dõi độc tính của ganciclovir nếu phải dùng đồng thời 2 thuốc này.

Các chất ảnh hưởng tới miễn dịch: Nên giảm liều các thuốc ảnh hưởng tới hệ miễn dịch như azathioprin, cyclosporin, các corticosteroid khi dùng đồng thời ganciclovir để tránh làm suy

giảm tuy xương và ảnh hưởng tới hệ miễn dịch.

Các thuốc gây độc với thận: Dùng đồng thời các thuốc này như cyclosporin, amphotericin B với ganciclovir cho những bệnh nhân cấy ghép tạng làm tăng độc tính với thận, nên cần theo dõi độc tính trên thận.

Với một số thuốc khác: Ganciclovir có thể hiệp đồng tăng độc tính của các thuốc úc chế sao chép hoặc phân chia tế bào như dapson, pentamidin, flucytosin, vincristin, vinblastin, adriamycin, amphotericin B, cotrimoxazol, nên khuyến cáo không dùng đồng thời với các thuốc này.

Dùng đồng thời imipenem/cilastatin với ganciclovir có thể bị co giật.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30 °C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Giảm bạch cầu trung tính, nôn, tăng tiết nước bọt, phân có máu, giảm tế bào máu, teo tinh hoàn.

Xử trí: Chủ yếu là điều trị hỗ trợ, truyền dịch; thẩm tách máu (có thể loại khoảng 50% số thuốc); Cần nhắc sử dụng yếu tố tăng trưởng tạo máu nếu cần.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Cymevene.

GATIFLOXACIN

Gatifloxacin thuộc Danh mục nguyên liệu và thuốc thành phẩm cấm nhập khẩu để làm thuốc dùng cho người của Bộ Y tế (xem Thông tin quy chế). Các thông tin về gatifloxacin dưới đây có tính chất tham khảo.

Tên chung quốc tế: Gatifloxacin.

Mã ATC: J01MA16; S01AX21.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm fluoroquinolon.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 200 mg, 400 mg.

Thuốc tiêm: 200 mg/20 ml, 400 mg/40 ml, 200 mg/100 ml, 400 mg/200 ml.

Thuốc nhỏ mắt: 0,3% (5 ml), 0,5% (2,5 ml), có chứa benzalkonium.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Gatifloxacin là một kháng sinh tổng hợp nhóm fluoroquinolon. Cũng như các fluoroquinolon khác, gatifloxacin có tác dụng diệt khuẩn do úc chế enzym topoisomerase II (DNA-gyrase) và/hoặc topoisomerase IV là những enzym thiết yếu của vi khuẩn duy trì cấu trúc siêu xoắn của DNA gyrase cần cho quá trình sao chép, phiên mã, tu sửa và phân chia DNA của nhiễm sắc thể trong thời gian phân chia tế bào. Nhóm thê 8-methoxy ở nhân 1,8-naphthyridin trong cấu trúc của gatifloxacin có tác dụng làm tăng hoạt tính kháng sinh và làm giảm sự chọn lọc các đột biến kháng thuốc trên vi khuẩn Gram dương.

Gatifloxacin là kháng sinh phổ rộng, có tác dụng trên nhiều chủng vi khuẩn Gram âm và Gram dương.

Tác dụng kháng khuẩn của gatifloxacin giống với ciprofloxacin, tuy nhiên các nghiên cứu cũng cho thấy gatifloxacin có tác dụng mạnh hơn ciprofloxacin đối với các vi khuẩn Gram dương, kể cả pneumococci.

In vitro, gatifloxacin có tác dụng trên *Streptococcus pneumoniae* (bao gồm cả kháng penicilin) và trên vi khuẩn kỵ khí (như *Clostridium* và *Bacteroides*) tốt hơn so với ciprofloxacin hoặc levofloxacin, trong khi đó gatifloxacin vẫn có hiệu lực tương đương với các thuốc này trên vi khuẩn Gram âm và vi khuẩn gây viêm phổi không điển hình (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* spp.).

Cả *in vitro* và trên lâm sàng, gatifloxacin có tác dụng trên phần lớn *Staphylococcus aureus* (nhạy cảm với penicilin), *Streptococcus pneumoniae* (nhạy cảm với methicilin), *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*.

Gatifloxacin cũng đã được chứng minh có tác dụng *in vitro* trên *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pyogenes*, *Acinetobacter iwoffii*, *Citrobacter koseri*, *C. freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris* và *Peptostreptococcus* spp. Tuy nhiên hiệu quả và độ an toàn khi sử dụng gatifloxacin trên lâm sàng khi nhiễm các vi khuẩn này chưa được chứng minh bởi các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát đầy đủ.

Cơ chế tác dụng của fluoroquinolon trong đó có gatifloxacin khác với cơ chế tác dụng của penicilin, cephalosporin, aminoglycosid, macrolid và tetracyclin nên gatifloxacin vẫn có thể tác dụng đối với các vi khuẩn đã kháng với các kháng sinh này. Không có kháng chéo giữa gatifloxacin với các kháng sinh đó.

Dược động học

Gatifloxacin hấp thu qua mắt rất ít, không định lượng được (< 5 nanogram/ml).

Gatifloxacin được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa và không phụ thuộc vào bữa ăn, sinh khả dụng tuyệt đối của thuốc khi dùng đường uống khoảng 96%. Nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương đạt được sau khi uống từ 1 đến 2 giờ. Dược động học của cùng một liều gatifloxacin một giờ sau khi dùng đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch tương tự nhau, do đó hai đường dùng này có thể sử dụng thay thế cho nhau. Gatifloxacin được phân bố rộng rãi vào các mô và dịch (chủ yếu ở hệ hô hấp và tiết niệu) trong cơ thể, thể tích phân bố của thuốc trong cơ thể từ 1,5 - 2 lit/kg. Tỷ lệ gắn protein của thuốc xấp xỉ 20%. Gatifloxacin được thải trừ gần như hoàn toàn qua nước tiểu ở dạng không chuyển hóa, chỉ dưới 1% của liều dùng thải trừ qua thận ở dạng chuyển hóa. Ngoài ra, một tỷ lệ nhỏ (5%) thải trừ dưới dạng không đổi qua phân. *In vitro*, gatifloxacin không ức chế các isoenzym CYP 3A4, 2D6, 2C9, 2C19, 1A2 của hệ cytochrom P₄₅₀ và cũng không gây cảm ứng enzym, do đó gatifloxacin không làm thay đổi dược động học của các thuốc chuyển hóa qua hệ enzym này (thí dụ: Midazolam, cyclosporin, warfarin, theophyllin) cũng như không làm thay đổi chuyển hóa của chính bản thân thuốc. Nửa đời thải trừ của thuốc khoảng 7 - 14 giờ, do đó thuốc chỉ cần sử dụng 1 lần trong ngày. Thuốc phân bố vào sữa ở động vật.

Chỉ định

Nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm: Viêm phế quản mãn (đợt cấp), viêm phổi mắc phải ở cộng đồng (bao gồm cả *S. pneumoniae* kháng nhiều thuốc); lậu; nhiễm khuẩn da và mô mềm không biến chứng; viêm thận bể thận; viêm xoang cấp; nhiễm khuẩn đường tiết niệu, lao (hàng hai).

Viêm màng tiếp hợp nhiễm khuẩn.

Chống chỉ định

Người có tiền sử quá mẫn với gatifloxacin và các quinolon khác, hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc. Đái tháo đường; rối loạn

glucose huyết (uống hoặc tiêm tĩnh mạch).

Thận trọng

Khoảng QT kéo dài trên điện tâm đồ: Gatifloxacin có thể gây kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ ở một số người bệnh, do đó cần tránh sử dụng cho các người bệnh sẵn có khoảng QT kéo dài, hạ kali huyết, hoặc đang sử dụng các thuốc chống loạn nhịp nhóm IA (quinidin, procainamid...) hoặc nhóm III (amiodaron, sotalol...); thận trọng khi sử dụng gatifloxacin cho người bệnh đang trong các tình trạng tiền loạn nhịp tim như nhịp tim chậm và thiếu máu cục bộ cơ tim cấp.

Ảnh hưởng trên hệ cơ xương: Gatifloxacin, 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 gatifloxacin cho trẻ em dưới 18 tuổi. Dứt gân gót chân hoặc các gân khác có thể xảy ra trong hoặc sau khi sử dụng các quinolon, tuy nhiên chưa thấy có báo cáo về tác dụng bất lợi này của gatifloxacin.

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 gatifloxacin và 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 ia chảy xảy ra trong thời gian người bệnh đang sử dụng kháng sinh để có biện pháp xử trí thích hợp.

Tác dụng trên thần kinh trung ương: 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 khi sử dụng các kháng sinh nhóm quinolon, thậm chí ngay khi sử dụng liều đầu tiên. Nếu xảy ra những phản ứng bất lợi này trong khi sử dụng gatifloxacin, 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 TKTW (như động kinh, xơ cứng mạch não...) hoặc có các nguy cơ khác gây co giật.

Phản ứng trên da: Nhiễm độc do ánh sáng đã được thông báo khi sử dụng với nhiều kháng sinh nhóm quinolon nhưng riêng với gatifloxacin, cho đến nay, vẫn chưa có thông báo nào về phản ứng bất lợi này. Gatifloxacin có thể gây phản ứng mẫn cảm với ánh sáng nhưng nguy cơ thấp hơn nhiều so với ciprofloxacin hay lomefloxacin.

Tác dụng trên chuyên hóa: Gatifloxacin có thể gây rối loạn chuyên hóa glucose, bao gồm tăng và hạ glucose huyết, thường xảy ra ở người bệnh đái tháo đường; tuy nhiên hạ glucose huyết và đặc biệt là tăng glucose huyết đã xảy ra ở người bệnh không đái tháo đường. Nguy hiểm đe dọa tính mạng như hạ glucose huyết hôn mê, co giật đã xảy ra (rất hiếm). Mặc dù hầu hết các trường hợp rối loạn glucose huyết có thể ổn trở lại nhưng những ảnh hưởng nguy hại đã được báo cáo, vì vậy gatifloxacin không nên cho dùng ở người bệnh đái tháo đường.

Rối loạn glucose huyết còn gặp ở những người bệnh cao tuổi (65 tuổi hoặc hơn), người suy thận, người đang được sử dụng các thuốc để thay đổi đường huyết (uống hạ đường huyết hoặc insulin). Do đó cần giám sát đường huyết trên các người bệnh này. Nếu xảy ra hạ đường huyết, cần ngừng gatifloxacin và tiến hành các biện pháp xử trí thích hợp.

Phản ứng quá mẫn: Phản ứng mẫn cảm với nhiều biểu hiện lâm sàng khác nhau, thậm chí sốc phản vệ đã được thông báo khi sử dụng các quinolon, bao gồm cả gatifloxacin. Cần ngừng thuốc ngay khi có các dấu hiệu đầu tiên của phản ứng quá mẫn và áp dụng các biện pháp xử trí thích hợp.

Đối với dạng thuốc nhỏ mắt: Chỉ dùng nhỏ mắt; không được tiêm dung dịch nhỏ mắt vào dưới kết mạc hoặc trực tiếp vào tiền phòng mắt. Kính áp tròng không nên dùng trong khi điều trị nhiễm khuẩn mắt.

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu trên động vật, gatifloxacin gây ngô độc cho thai. Gatifloxacin chỉ sử dụng cho phụ nữ có thai khi lợi ích vượt trội so với nguy cơ trên thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Do chưa biết thuốc có phân bố vào sữa mẹ khi dùng trên người hay không, cần thận trọng khi sử dụng gatifloxacin cho phụ nữ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, ỉa chảy, rối loạn vị giác.

Thần kinh: Đau đầu, chóng mặt.

Viêm âm đạo, kích ứng nơi tiêm.

Mắt: Chứng sưng viêm mi mắt, xuất huyết kết mạc, rát kết mạc, khô mắt, phù, rát, viêm giác mạc, giảm thị lực, kích ứng kết mạc.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Tăng huyết áp, nhịp nhanh.

Tiêu hóa: Đau bụng, chán ăn, táo bón, khó tiêu, đầy hơi, viêm dạ dày, loét miệng.

Chuyển hóa: Tăng đường huyết.

Cơ xương khớp: Đau khớp, chuột rút.

Thần kinh: Căng thẳng, kích động, lo lắng, mất ngủ, hoa mắt, giác mơ bất thường.

Phản ứng dị ứng, sốt, đau lưng, đau ngực, phù mặt, suy nhược, ớn lạnh.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Viêm khớp, co thắt phế quản, viêm đại tràng màng giáp, trầm cảm, khó nuốt, đau tai, phù miệng, nhịp chậm, rối loạn tâm thần, rối loạn vị giác, đau cơ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Cần ngừng gatifloxacin trong các trường hợp: Bắt đầu có các biểu hiện ban da hoặc bất kỳ dấu hiệu nào của phản ứng quá mẫn, có phản ứng bất lợi trên TKTW, viêm đau hoặc đứt gân. Cần giám sát người bệnh để phát hiện viêm đại tràng màng giáp và có các biện pháp xử trí thích hợp khi xuất hiện ỉa chảy trong khi đang dùng gatifloxacin.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Ghi chú: Đối với gatifloxacin dạng viên và dạng tiêm, nhà sản xuất đã tự nguyện rút khỏi thị trường toàn cầu (Bristol - Myers Squibb). Ấn Độ đã cấm dùng dạng viên và thuốc tiêm từ ngày 25/3/2011. Được thu Anh (BNF 63) đã bỏ chuyên luận này. Drug information handbook 2012 chỉ định trong điều trị viêm màng tiếp hợp nhiễm khuẩn.

Tiêm truyền tĩnh mạch dưới dạng dung dịch 2 mg/ml trong 60 phút. Thuốc dùng tại chỗ: Chỉ dùng nhỏ vào mắt bị viêm; tránh để tiếp xúc với vùng khác của mắt, ngón tay và các bề mặt khác.

Liều lượng:

Uống, tiêm truyền tĩnh mạch: Liều 400 mg, ngày 1 lần. Thời gian điều trị tùy theo bệnh.

Tuy nhiên đa số các nước hiện nay đã ngừng điều trị bằng uống hoặc tiêm do an toàn.

Viêm màng tiếp hợp nhiễm khuẩn ở trẻ em ≥ 1 tuổi và người lớn: Dung dịch nhỏ mắt 0,3%.

Ngày 1 và 2: Nhỏ 1 giọt vào mắt bị nhiễm khuẩn, cách 2 giờ/lần khi thúc (tối đa: 8 lần/ngày).

Ngày 3 đến ngày thứ 7: Nhỏ 1 giọt vào mắt bị bệnh, cho tới 4 lần/ngày khi thúc.

Dung dịch nhỏ mắt 0,5%.

Ngày đầu: Nhỏ 1 giọt vào mắt bị viêm, cách 2 giờ một lần khi thúc (tối đa 8 lần).

Ngày thứ 2 đến ngày thứ 7: Nhỏ một giọt vào mắt bị viêm, 2 - 4 lần/ngày khi thúc.

Tương tác thuốc

Thuốc kháng acid (antacid): Gatifloxacin bị giảm hấp thu khi sử dụng đồng thời với các antacid có chứa nhôm hoặc magnesi, do đó cần dùng gatifloxacin ít nhất 4 giờ trước khi dùng các antacid này. Các antacid có chứa calci và sůa không gây ra tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng với gatifloxacin.

Sắt, các chế phẩm multivitamin và khoáng chất, sucralfat, didanosin (dạng viên có đệm đê nhai được, hoặc hòa tan hoặc dạng bột trộn với antacid dành cho trẻ em): Có tương tác dược động học làm giảm hấp thu gatifloxacin.

Warfarin: Mặc dù hiện nay chưa có báo cáo về tương tác xảy ra giữa warfarin và gatifloxacin, nhưng do một số quinolon có khả năng làm tăng tác dụng của warfarin và dẫn xuất, cần giám sát chặt chẽ thời gian prothrombin và các xét nghiệm đông máu thích hợp khác khi sử dụng các thuốc này đồng thời với các kháng sinh nhóm quinolon.

Probenecid: Tương tác dược động học làm kéo dài nửa đời thải trừ của gatifloxacin.

Digoxin: Tương tác dược động học làm tăng nồng độ và độc tính của digoxin. Cần giám sát biểu hiện ngộ độc digoxin, khi xảy ra các biểu hiện này, phải định lượng nồng độ digoxin trong huyết tương và hiệu chỉnh liều digoxin cho thích hợp.

NSAID: Có khả năng xảy ra tương tác dược lực học, làm tăng nguy cơ kích thích TKTW, co giật.

Các thuốc có khả năng kéo dài khoảng QT: Có khả năng xảy ra tương tác dược lực học, cộng tác dụng kéo dài khoảng QT.

Cimetidin, glyburid, midazolam, theophyllin, các thuốc chuyển hóa qua microsom gan: Không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng.

Gatifloxacin dùng với các thuốc làm thay đổi nồng độ glucose máu sẽ làm tăng nguy cơ rối loạn glucose huyết.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản: Ở nhiệt độ 15 - 25 °C; không để đông lạnh.

Độ ổn định: Dung dịch sau khi pha loãng trong dịch tương hợp ổn định trong vòng 14 ngày nếu bảo quản ở nhiệt độ 20 - 26 °C hoặc ở nhiệt độ 2 - 8 °C. Dung dịch pha loãng này (trừ pha trong natri bicarbonat 5%) có thể ổn định tới 6 tháng nếu bảo quản ở nhiệt độ -25 đến -10 °C, sau khi đưa ra khỏi tủ lạnh sâu, tiếp tục ổn định trong vòng 14 ngày nếu bảo quản ở nhiệt độ 20 - 26 °C hoặc ở nhiệt độ 2 - 8 °C. Các bình thuốc chỉ dùng một lần, phần còn thừa phải loại bỏ.

Tương kỵ

Vì có rất ít các thông tin về tương kỵ của gatifloxacin, nên không thêm bất kỳ một thuốc nào khác vào dịch truyền gatifloxacin hoặc vào cùng một đường truyền.

Quá liều và xử trí

Vì không có thuốc giải độc đặc hiệu, xử trí quá liều bằng điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ, bao gồm: Gây nôn và rửa dạ dày để làm giảm hấp thu thuốc, bù đủ dịch cho người bệnh, theo dõi điện tâm đồ ít nhất trong vòng 24 giờ để giám sát các dấu hiệu kéo dài khoảng QT hoặc các biểu hiện loạn nhịp. Thảm tách máu (giảm được 14% thuốc trong vòng 4 giờ) hoặc thảm phân phúc mạc liên tục (giảm được 11% thuốc sau 8 ngày) ít có ý nghĩa trong việc loại trừ thuốc khỏi cơ thể.

Thông tin quy chế

Gatifloxacin thuộc Danh mục nguyên liệu và thuốc thành phẩm

cấm nhập khẩu để làm thuốc dùng cho người (theo Thông tư số 47/2010/TT-BYT ngày 29/12/2010 về việc Hướng dẫn hoạt động xuất khẩu, nhập khẩu thuốc và bao bì tiếp xúc trực tiếp với thuốc).

Tên thương mại

Eftigati; Zytimar.

GEMCITABIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Gemcitabine hydrochloride.

Mã ATC: L01BC05

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, nhóm chống chuyển hóa, nucleosid pyrimidin tổng hợp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc bột: 200 mg; 1 g; 1,5 g; 2 g dùng để pha dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Gemcitabin là chất chống chuyển hóa pyrimidin, có tác dụng ức chế tổng hợp DNA do ức chế DNA polymerase và ribonucleotid reductase đặc hiệu cho pha S của chu kỳ phân bào. Trong tế bào, gemcitabin bị phosphoryl hóa bởi deoxycytidine kinase thành gemcitabin monophosphat; chất này lại bị phosphoryl hóa thành các dẫn chất có hoạt tính là gemcitabin diphosphat và gemcitabin triphosphat. Gemcitabin diphosphat ức chế ribonucleotid reductase nên ức chế tổng hợp DNA còn gemcitabin triphosphat gắn vào DNA và ức chế DNA polymerase.

Dược động học

Sau khi được truyền tĩnh mạch, gemcitabin nhanh chóng rời khỏi máu và được chuyển hóa bởi cytidine deaminase ở gan, thận, máu và các mô khác. Thời gian đạt đỉnh huyết tương là 30 phút sau khi truyền xong. Phân bố: Nếu truyền dưới 70 phút: 50 lít/m²; truyền lâu: 370 lít/m². Thuốc ít gắn vào protein huyết tương. Gemcitabin được chuyển hóa trong tế bào bởi các nucleosid kinase thành các diphosphat và triphosphat nucleosid có hoạt tính. Phụ nữ có độ thanh thải thuốc thấp hơn 25% so với nam giới. Nửa đời thải trừ của gemcitabin nếu thời gian truyền ≤ 1 giờ: 42 - 94 phút; nếu thời gian truyền 3 - 4 giờ: 4 - 10,5 giờ. Nửa đời thải trừ khỏi tế bào của gemcitabin triphosphat là 0,7 - 12 giờ. Thuốc được đào thải chủ yếu qua nước tiểu (92 - 98%, chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa uracil không có hoạt tính) và qua phân (< 1%).

Chỉ định

Kết hợp với carboplatin để điều trị ung thư biểu mô buồng trứng tiền triển ở bệnh nhân bị tái phát ít nhất 6 tháng sau trị liệu bằng thuốc có platin.

Kết hợp với paclitaxel trong điều trị khối đầu ung thư vú di căn sau thất bại điều trị bằng các phác đồ kết hợp có anthracycline, trừ khi có chống chỉ định.

Điều trị ung thư biểu mô tuyến tụy giai đoạn cuối hoặc ung thư biểu mô tuyến tụy tại chỗ tiền triển (ung thư không thể phẫu thuật được giai đoạn II hoặc III), hoặc ung thư biểu mô tuyến tụy di căn (giai đoạn IV). Thuốc cũng được dùng cho điều trị bước 1 hoặc bước 2 cho bệnh nhân đã được điều trị bằng fluorouracil trước đó. Kết hợp với cisplatin trong điều trị khối đầu ung thư phổi không phải tế bào nhỏ không phẫu thuật được, tiền triển tại chỗ (giai đoạn IIIA hoặc IIIB) hoặc có di căn (giai đoạn IV).

Ung thư bàng quang.

Chống chỉ định

Đi ứng với gemcitabin hydrochlorid.

Thận trọng

Ở người cao tuổi, độ thanh thải thuốc giảm và nửa đời của thuốc kéo dài hơn nên có thể phải giảm liều.

Phụ nữ có độ thanh thải thuốc thấp hơn và có nửa đời thuốc lâu hơn nên phải theo dõi để giảm liều nếu cần thiết.

Người bị suy gan, người có tiền sử viêm gan, người bị di căn ở gan, người bị xơ gan, nghiện rượu vì thuốc có thể làm cho bệnh cũ nặng lên.

Người bị suy thận.

Phải theo dõi công thức máu toàn phần, số lượng tiểu cầu trước mỗi lần dùng.

Xác định chức năng gan và chức năng thận trước mỗi lần dùng thuốc, định kỳ và sau khi ngừng thuốc.

Theo dõi điện giải bao gồm kali, magnezi, calci khi kết hợp với trị liệu bằng cisplatin.

Thuốc có thể gây buồn ngủ. Bệnh nhân đang dùng gemcitabin không nên lái xe và vận hành máy.

Thời kỳ mang thai

Thuốc độc với thai, có thể gây quái thai, làm thai chết (trên thực nghiệm). Nếu dùng cho bệnh nhân mang thai hoặc có thai trong thời gian trị liệu thì phải thông báo cho bệnh nhân biết nguy cơ đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Không rõ thuốc có qua sữa không, cần cân nhắc lợi hại của thuốc và nguy cơ với trẻ đang bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp, ADR > 10/100

Tim mạch: Phù ngoại vi (20%), phù (13%).

TKTW: Đau (10 - 48%), sốt (30 - 41%), ngủ gà (5 - 11%).

Da: Nổi mẩn (24 - 30%), rụng tóc (15 - 18%), ngứa (13%).

Tiêu hóa: Buồn nôn/nôn (64 - 71%), táo bón (10 - 31%), ỉa chảy (19 - 30%), viêm miệng (10 - 14%).

Huyết học: Thiếu máu (65 - 73%; độ 4: 1 - 3%), giảm bạch cầu (62 - 71%), giảm bạch cầu trung tính (61 - 63%; độ 4: 6 - 7%), giảm tiểu cầu (24 - 47%), xuất huyết (4 - 17%). Ức chế tùy là nguyên nhân làm hạn chế liều.

Gan: Tăng transaminase (67 - 78%), tăng phosphatase kiềm (55 - 77%), tăng bilirubin (13 - 26%).

Thận: Protein niệu (10 - 45%), đái ra máu (13 - 35%), tăng nitơ urê huyết (8 - 16%).

Hô hấp: Khó thở (6 - 23%).

Khác: Hội chứng giống cúm (19%), nhiễm khuẩn (8 - 16%).

Thường gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Tại chỗ: Kích ứng tại chỗ tiêm (4%).

Thần kinh - cơ - xương: Loạn cảm (2 - 10%).

Thận: Tăng creatinin (2 - 8%).

Hô hấp: Co thắt phế quản (< 2%).

Ít gặp, ADR < 1/100

Hội chứng suy hô hấp cấp ở người trưởng thành, phản vệ, chán ăn, loạn nhịp tim, nổi phồng ở da, viêm mô, tai biến mạch não, suy tim sung huyết, run cơ, ho, viêm bong, đỏ mồ hôi, hoại tử, tăng GGT, nhức đầu, hội chứng tăng urê huyết tán, phản ứng độc ở gan, tăng huyết áp, mất ngủ, viêm phổi kẽ, suy gan, mệt mỏi, nhồi máu cơ tim, viêm mạch ngoại vi, đi kèm xuất huyết dưới da, phù phổi, hội chứng viêm sau chiếu xạ, suy thận, suy hô hấp, viêm mũi, nhiễm khuẩn huyết, loạn nhịp trên thất, mệt nhọc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phần lớn các tác dụng phụ hay gặp của gemcitabin là có thể phục hồi và không đòi hỏi phải ngừng hẳn trị liệu dù có thể phải giảm liều hoặc tạm ngừng dùng thuốc.

Cần theo dõi bệnh nhân định kỳ về huyết học (công thức máu, số lượng tiểu cầu), đánh giá chức năng gan, thận, phổi, nhất là những bệnh nhân đã hoặc đang có bệnh ở các cơ quan này.

Nếu bệnh nhân bị tác dụng phụ thì phải điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ thích hợp; có thể phải xem xét việc điều chỉnh liều trong chu kỳ hoặc điều chỉnh liều ở chu kỳ kế tiếp.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc phải do thầy thuốc chuyên khoa có kinh nghiệm về thuốc chống ung thư chỉ định và theo dõi điều trị.

Pha thuốc: Pha thuốc bằng dung dịch natri clorid 0,9% để đạt nồng độ thuốc trong dung dịch (không có chất bảo quản) là 38 mg/ml (nồng độ tối đa 40 mg/ml); không pha đặc hơn vì thuốc không hòa tan hết). Với lọ chứa 200 mg bột: thêm 5 ml dung dịch natri clorid 0,9%. Với lọ chứa 1 000 mg thêm vào 25 ml natri clorid 0,9%. Thể tích toàn phần sau đó là 5,26 ml với lọ chứa 200 mg; là 26,3 ml với lọ chứa 1 000 mg. Nồng độ gemcitabin có trong đó là 38 mg/ml (tính cả thể tích của thuốc bột đã bị choán chỗ). Lắc mạnh để thuốc hòa tan hết. Sau đó pha loãng tiếp bằng natri clorid 0,9% để đạt nồng độ 0,1 mg/ml. Phải mang các phương tiện bảo hộ (áo blouse, găng, khẩu trang, kính) khi pha thuốc trong phòng kín, có kiểm tra áp suất. Nếu bị thuốc dâng vào mắt, vào da phải rửa ngay bằng nhiều nước.

Trước khi truyền thuốc phải kiểm tra bằng mắt xem có tủa và bị biến màu không. Nếu có tủa thì không được dùng. Thuốc không sử dụng và lọ, bơm kim tiêm, dây truyền... phải hủy theo đúng quy trình.

Gemcitabin chỉ được dùng mỗi tuần một lần, mỗi lần truyền trong 30 phút. Không truyền lâu quá 60 phút vì làm tăng tích tụ chất chuyển hóa có hoạt tính dẫn đến tăng độc tính của thuốc. Không được dùng quá 1 lần trong tuần. Nếu dùng tuần 5 ngày liên tiếp, bệnh nhân không dung nạp mà biểu hiện là hạ huyết áp và xuất hiện triệu chứng như bị cúm chỉ ở liều 10 mg/m²/ngày. Nếu dùng tuần 2 lần, liều dung nạp tối đa chỉ là 65 mg/m² khi truyền trên 30 phút và là 150 mg/m² khi tiêm trên 5 phút. Trong phác đồ này, độc tính xuất hiện là giảm tiểu cầu, triệu chứng như bị cúm và đặc biệt là suy nhược. Nếu thuốc bị thoát mạch thì phải ngừng truyền ngay; chuyển sang truyền ở tĩnh mạch khác.

Ung thư phổi không phải tế bào nhô:

Dùng một mình: Liều khuyên dùng là 1 000 mg/m² mỗi lần; tuần 1 lần trong 3 tuần; nghỉ 1 tuần (chu kỳ 4 tuần). Có thể phải chinh liều của chu kỳ hoặc cho một chu kỳ nếu cần thiết.

Dùng kết hợp: Liều khuyên dùng là 1 000 mg/m², 1 lần vào các ngày 1, 8, 15 của chu kỳ 28 ngày. Cũng có thể theo phác đồ 1 250 mg/m²/ngày vào các ngày 1 và 8 của chu kỳ 21 ngày. Có thể phải chinh liều cho liều tiếp theo trong 1 chu kỳ hoặc cho một chu kỳ nếu cần thiết. Dùng cisplatin với liều từ 75 - 100 mg/m²; 3 tuần 1 lần.

Ung thư tụy:

Liều khuyên dùng là 1 000 mg/m²; tuần 1 lần trong 7 tuần liên tiếp rồi nghỉ 1 tuần. Sau đó theo chu kỳ 4 tuần: Mỗi tuần dùng 1 lần trong 3 tuần liên tiếp rồi nghỉ 1 tuần. Có thể phải chinh liều cho lần tiếp theo trong 1 chu kỳ hoặc cho một chu kỳ nếu cần thiết.

Ung thư bàng quang:

Liều khuyên dùng là 1 000 mg/m²; truyền vào các ngày 1, 8, 15 trong chu kỳ 28 ngày, kết hợp với cisplatin. Cisplatin được dùng với liều 70 mg/m² vào ngày 1 hay ngày 2 của mỗi chu kỳ 28 ngày. Dùng cisplatin sau khi đã truyền gemcitabin. Lặp lại chu kỳ này. Đưa thuốc vào bàng quang: 2 000 mg (pha trong 100 ml nước muối sinh lý), giữ thuốc trong bàng quang 1 giờ; 2 lần mỗi tuần trong 3 tuần. Cứ mỗi 4 tuần lại lặp lại. Dùng ít nhất 2 chu kỳ như vậy.

Ung thư vú (trị liệu kết hợp với paclitaxel):

Truyền paclitaxel (175 mg/m²) vào ngày 1 trong 3 giờ; sau đó truyền tĩnh mạch gemcitabin (1 250 mg/m²) trong 30 phút vào ngày 1 và ngày 8 của chu kỳ 21 ngày. Có thể phải chinh liều trong 1 chu kỳ hoặc cho một chu kỳ nếu cần thiết. Trước khi được tiến hành trị liệu, bệnh nhân phải có số lượng bạch cầu hạt > 1 500/mm³.

Ung thư buồng trứng (trị liệu kết hợp với carboplatin):

Liều gemcitabin được khuyên dùng là 1 000 mg/m² vào các ngày 1 và 8 của chu kỳ 21 ngày. Carboplatin được truyền vào ngày 1, sau khi đã truyền xong gemcitabin. Liều carboplatin được tính sao cho đạt được diện tích vùng dưới đường cong nồng độ - thời gian (AUC) là 4,0 mg/ml × phút. Có thể phải chinh liều gemcitabin cho liều sau trong 1 chu kỳ hoặc cho một chu kỳ nếu cần thiết.

Điều chỉnh liều do tác dụng độc không lên huyết học của thuốc:

Tác dụng độc không lên huyết học: Phải theo dõi hội chứng tăng urê do tan huyết và ngừng ngay gemcitabin ở bệnh nhân bị thiếu máu có tan huyết do bệnh vi mạch, tăng bilirubin huyết thanh hoặc LDH, tăng hồng cầu lười, giảm tiêu cầu nặng có hoặc không có suy thận.

Giảm 50% liều ở bệnh nhân bị ung thư buồng trứng tiến triển bị độc tính không lên huyết học độ 3 hoặc độ 4 (trừ buồn nôn và nôn). Giảm 50% liều hoặc ngừng dùng thuốc ở bệnh nhân bị ung thư vú di căn bị độc tính không lên huyết học độ 3 hoặc độ 4 (trừ buồn nôn, nôn).

Phải ngừng hoặc giảm 50% liều gemcitabin ở bệnh nhân bị ung thư phổi không phải tế bào nhô bị độc tính không lên huyết học độ 3 hoặc độ 4 (trừ buồn nôn, nôn, rụng tóc).

Ngừng ngay dùng thuốc và điều trị hỗ trợ (lợi niệu, corticosteroid) ở bệnh nhân bị độc nặng ở phổi.

Phải giảm liều hoặc tạm ngừng dùng gemcitabin nếu bị các tác dụng phụ nặng và giải quyết các tác dụng phụ (trừ nôn và buồn nôn).

Điều chỉnh liều do tác dụng độc lên huyết học của thuốc: Độc tính lên huyết học là nguyên nhân chính giới hạn liều dùng gemcitabin trong điều trị.

Ung thư buồng trứng tiến triển: Liều trong một chu kỳ được điều chỉnh theo số lượng bạch cầu hạt và tiêu cầu vào ngày thứ 8. Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân có số lượng bạch cầu trung tính ≥ 1 500/mm³; số lượng tiểu cầu ≥ 100 000/mm³. Bệnh nhân có bạch cầu hạt 1 000 - 1 499/mm³ và/hoặc tiểu cầu 75 000 - 99 999/mm³: Giảm 50% liều. Bệnh nhân có bạch cầu hạt < 1 000/mm³ và/hoặc tiểu cầu < 75 000/mm³: Ngừng dùng thuốc.

Trong trị liệu kết hợp với carboplatin, liều gemcitabin ở các chu kỳ tiếp theo được điều chỉnh theo mức độ bị độc tính. Liều gemcitabin ở các chu kỳ kế tiếp giảm còn 800 mg/m² vào ngày 1 và ngày 8 nếu có 1 trong các biểu hiện độc sau: Số lượng bạch cầu hạt < 500 /mm³ trong hơn 5 ngày hoặc < 100/mm³ trong hơn 3 ngày, sốt có giảm bạch cầu trung tính, tiểu cầu < 25 000/mm³ hoặc có thể lùi chu kỳ hơn 1 tuần do độc tính. Nếu một trong các độc tính vẫn tái xuất hiện sau khi đã giảm liều ban đầu thì chỉ truyền 800 mg/m² gemcitabin vào ngày 1 cho chu kỳ sau.

Ung thư vú di căn: Liều được điều chỉnh theo số lượng bạch cầu hạt và tiểu cầu vào ngày thứ 8. Bệnh nhân có bạch cầu hạt ≥ 1 200/mm³, tiểu cầu >75 000/mm³: Không cần chỉnh liều. Bệnh nhân có bạch cầu hạt 1 000 - 1 199/mm³ hoặc tiểu cầu 50 000 - 75 000/mm³: Dùng 75% liều. Bệnh nhân có bạch cầu hạt 700 - 999/mm³ và tiểu cầu < 50 000/mm³: Ngừng dùng thuốc.

Ung thư tụy và ung thư phổi không phải tế bào nhô: Bệnh nhân có bạch cầu hạt ≥ 1 000/mm³ và tiểu cầu ≥ 100 000/mm³: Không cần chỉnh liều. Bệnh nhân có bạch cầu hạt 500 - 999/mm³ hoặc tiểu cầu 50 000 - 99 999/mm³: Dùng 75% liều. Bệnh nhân có bạch cầu hạt < 500/mm³ hoặc tiểu cầu < 50 000/mm³: Ngừng thuốc cho đến khi

số lượng các tế bào vượt các mức trên.

Tương tác thuốc

Gemcitabin làm tăng nồng độ/tác dụng của bleomycin, fluorouracil, natalizumab, vắc xin (sóng).

Gemcitabin làm giảm nồng độ/tác dụng của vắc xin (bất hoạt), thuốc kháng vitamin K.

Trastuzumab làm tăng nồng độ/tác dụng của gemcitabin.

Echinacea làm giảm nồng độ/tác dụng của gemcitabin.

Tương tác với chiếu xạ:

Xạ trị đồng thời hoặc cách nhau ≤ 7 ngày: Độc tính phụ thuộc vào nhiều yếu tố, nhất là vào liều gemcitabin, tần suất dùng, liều chiếu xạ, cách lén kế hoạch xạ trị, mô đích, thể tích bị chiếu xạ. Cần đặc biệt chú ý ở bệnh nhân bị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ vì đã thấy gemcitabin làm tăng nhẹ cảm với tia xạ dẫn đến các tác dụng phụ nặng có thể gây nguy hiểm đến tính mạng (viêm thực quản, viêm phổi, nhất là ở bệnh nhân có thể tích bị chiếu xạ lớn). Có thể kết hợp gemcitabin liều thấp với chiếu xạ liều thấp (gemcitabin: 600 mg/m² 4 lần; cisplatin: 80 mg/m², 2 lần; chiếu xạ 66Gy) trong chu kỳ 6 tuần với độc tính có thể dự đoán được.

Xạ trị không đồng thời hoặc cách nhau > 7 ngày: Không thấy có tăng độc tính nếu gemcitabin được dùng trước chiếu xạ trên 7 ngày, ngoài tái phát phản ứng do chiếu xạ (radiation recall reaction).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản lọ thuốc bột nguyên vẹn ở nhiệt độ 20 - 25 °C.

Dung dịch thuốc đậm đặc (38 mg/ml) ổn định trong vòng 35 ngày.

Dung dịch pha loãng trong natri clorid 0,9% ổn định trong 7 ngày ở nhiệt độ 23 °C và tránh ánh sáng.

Tuy nhiên, nhà sản xuất khuyên nên sử dụng cả 2 dung dịch trên trong vòng 24 giờ. Không để trong tủ lạnh vì gây kết tinh.

Tương kỵ

Gemcitabin hydrochlorid tương kỵ với aciclovir natri, amphotericin B, cefoperazon natri, cefotaxim natri, furosemid, ganciclovir natri, imipenem có cilastatin natri, irinotecan, methotrexat natri, methylprednisolon natri succinat, mezlocilin natri, mitomycin, piperacilin natri, piperacilin có tazobactam, procorperazin edisilat.

Không pha thuốc bằng các dung môi khác ngoài natri clorid 0,9%. Không trộn thuốc với bất kỳ thuốc nào khác.

Quá liều và xử trí

Các triệu chứng quá liều là ức chế tụy, loạn cảm, viêm niêm mạc, loét da, nổi mẩn, các triệu chứng nặng của tác dụng phụ. Không có thuốc đặc trị ngộ độc gemcitabin. Điều trị quá liều là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Nếu sờm thì có thể dùng thuốc chống nôn và thuốc chống ia chảy để giảm nhẹ triệu chứng.

Theo dõi cân bằng nước - điện giải ở bệnh nhân bị mất nước, nôn hoặc ia chảy nặng.

Với tụy xương bị ức chế: Dùng các yếu tố kích thích tạo bạch cầu (filgrastim 5 microgam/kg/ngày tiêm dưới da hoặc truyền tĩnh mạch trong 15 - 30 phút.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Abingem 200; Amicod inj.; Bigemax; Bigemax 200; Blomidex-1000; DBL Gemcitabine; Gecitabine; Gemcired 1000; Gemcired 200; Gemcitabin "Ebewe"; Gemcitabine Teva; Gemcitac; Gemcitapar 200; Gembine 200; Gemita; Gemmis; Gennil; Gemzar; Gitrabin; Kalbezar; Neotabine Inj; Sungemtaz.

GEMFIBROZIL

Tên chung quốc tế: Gemfibrozil.

Mã ATC: C10AB04.

Loại thuốc: Thuốc chống tăng lipid huyết.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 300 mg;

Viên nén: 600 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Gemfibrozil là một chất tương tự acid fibric không có halogen và là thuốc chống tăng lipid huyết. Gemfibrozil làm giảm nồng độ lipoprotein giàu triglycerid, như VLDL (lipoprotein tỷ trọng rất thấp), tăng nhẹ nồng độ HDL (lipoprotein tỷ trọng cao) và có tác dụng khác nhau trên LDL (lipoprotein tỷ trọng thấp). Tác dụng trên nồng độ VLDL có thể chủ yếu do tăng hoạt tính của lipoprotein lipase, đặc biệt trong cơ, dẫn đến tăng thủy phân lượng triglycerid trong VLDL và tăng dị hóa VLDL. Gemfibrozil làm giảm thu nhận acid béo và ức chế tạo VLDL ở gan. Gemfibrozil còn làm thay đổi thành phần của VLDL do làm giảm sản sinh ở gan apoC-III là chất ức chế hoạt tính của lipoprotein lipase và cũng làm giảm tổng hợp triglycerid trong VLDL ở gan.

Cùng với tác dụng trên lipid máu, gemfibrozil còn có tác dụng giảm kết tập tiểu cầu, nên làm giảm nguy cơ về bệnh tim mạch.

Tác dụng lâm sàng của gemfibrozil hoặc của bất cứ thuốc thuộc dẫn xuất acid fibric nào khác trên nồng độ lipoprotein phụ thuộc vào tình trạng ban đầu của lipoprotein tùy theo tăng hoặc không tăng lipoprotein huyết. Người tăng lipid máu đồng hợp tử apoE₂/apoE₂ đáp ứng tốt nhất với liệu pháp gemfibrozil. Nồng độ cao triglycerid và cholesterol có thể giảm mạnh, bệnh u vàng phát ban nhiều cục và u vàng gan bàn tay có thể giảm hoàn toàn. Thuốc có tác dụng tốt trên đau thắt ngực và đỉ cách hồi.

Liệu pháp gemfibrozil ở người tăng triglycerid huyết nhẹ (ví dụ, triglycerid < 400 mg/dl tức 4,5 mmol/lít thường gây giảm nồng độ triglycerid 50% hoặc hơn và tăng nồng độ HDL cholesterol 15% đến 25%, đặc biệt ở người tăng lipid huyết kết hợp có tính gia đình. Gemfibrozil có tác dụng tốt ở người tăng triglycerid huyết nặng và có hội chứng vi thể dường cháp (chylomicron) huyết. Trong khi liệu pháp đầu tiên là phái loại trừ chất béo khỏi chế ăn với mức tối đa có thể được, thì gemfibrozil giúp vừa làm tăng hoạt tính của lipoprotein lipase vừa làm giảm tổng hợp triglycerid ở gan. Ở người bệnh này, liệu pháp duy trì với gemfibrozil có thể giữ nồng độ triglycerid dưới 600 đến 800 mg/dl tức 6,8 - 9 mmol/lít để dự phòng biến chứng viêm tụy và u vàng phát ban.

Dược động học

Gemfibrozil được hấp thu nhanh và nhiều (sinh khả dụng: 98 ± 1%), đạt cao nhất khi uống trước bữa ăn 30 phút. Thuốc đạt nồng độ đỉnh huyết tương trong vòng 1 đến 2 giờ. Hơn 97% gemfibrozil gắn với protein huyết tương. Nửa đời thải trừ là 1,5 giờ. Thuốc phân bố rộng và nồng độ trong gan, thận và ruột cao hơn nồng độ trong huyết tương. Thể tích phân bố: 0,14 ± 0,03 lít/kg. Thuốc qua được hàng rào nhau thai ở khi. Gemfibrozil bài tiết chủ yếu dưới dạng chất liên hợp glucuronid; 60 đến 90% liều uống bài tiết qua nước tiểu và 6% qua phân. Sự bài tiết gemfibrozil ở người suy thận tuy có giảm, nhưng giảm ít hơn so với những fibrat khác. Độ thanh thải: 1,7 ± 0,4 ml/phút/kg.

Chỉ định

Gemfibrozil là thuốc chọn lọc để điều trị tăng lipid huyết typ IIa, IIb, III, IV và V không đáp ứng với chế độ ăn kiêng và các biện pháp khác, phòng bệnh tim mạch ở người có lipid máu cao không

đáp ứng với chế độ ăn kiêng. Tăng triglycerid huyết vừa và nặng có nguy cơ viêm tụy. Tăng lipid huyết kết hợp có tính gia đình, có nồng độ VLDL cao; nếu nồng độ LDL cao, có chỉ định dùng thêm thuốc ức chế HMG CoA reductase liều thấp.

Gemfibrozil chỉ được chỉ định để điều trị tăng lipid huyết và làm giảm nguy cơ bệnh mạch vành trong tăng lipid huyết typ IIb không có tiền sử hoặc triệu chứng hiện tại của bệnh mạch vành, mà không đáp ứng với chế độ ăn kiêng, luyện tập, giảm cân hoặc việc dùng thuốc khác một mình và có bộ ba triệu chứng: HDL-cholesterol thấp, LDL-cholesterol tăng và triglycerid tăng.

Gemfibrozil được chỉ định trong điều trị tăng lipid huyết tiên phát nặng (tăng lipid huyết typ IV và V) có nguy cơ bệnh động mạch vành, đau bụng điển hình của viêm tụy, không đáp ứng với chế độ ăn kiêng hoặc những biện pháp khác một mình. Gemfibrozil không có tác dụng với tăng lipid huyết typ I.

Chống chỉ định

Rối loạn chức năng thận hoặc gan nặng, bệnh đường mật, xơ gan mật tiên phát. Nghiện rượu. Quá mẫn với gemfibrozil hoặc bất cứ thành phần nào. Nhạy cảm ánh sáng với các thuốc fibrat. Không dùng gemfibrozil cho phụ nữ mang thai và trẻ em. Không dùng thuốc cùng với repaglinid.

Thận trọng

Bắt đầu điều trị: Làm các xét nghiệm để biết chắc nồng độ lipid thực sự không bình thường, cần kiểm tra chức năng tạo máu, chức năng gan. Trước khi tiến hành điều trị với gemfibrozil, phải có gắng kiểm soát lipid huyết thanh bằng chế độ ăn thích hợp, luyện tập, giảm cân ở người béo phì, và kiểm soát những bệnh khác như đái tháo đường và thiểu năng tuyến giáp đang góp phần gây những bất thường về lipid.

Trong khi điều trị: Định kỳ xét nghiệm lipid huyết thanh, và ngừng thuốc nếu tác dụng trên lipid không thỏa đáng sau 3 tháng điều trị. Khi ngừng gemfibrozil, cần có chế độ ăn kiêng gây giảm lipid huyết thanh thích hợp và theo dõi lipid huyết thanh cho tới khi người bệnh ổn định, vì nồng độ triglycerid và cholesterol huyết thanh có thể tăng trở lại mức ban đầu.

Tránh dùng phối hợp với các thuốc ức chế HMG-CoA reductase.

Thời kỳ mang thai

Gemfibrozil qua nhau thai. Chưa có công trình nghiên cứu đầy đủ và có kiểm chứng dùng gemfibrozil cho phụ nữ mang thai; không được dùng gemfibrozil trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Không biết gemfibrozil có phân bố vào trong sữa người hay không. Vì gemfibrozil có khả năng gây những ADR nghiêm trọng trên trẻ nhỏ bú sữa mẹ, nên tránh không cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR của gemfibrozil nói chung ít gặp và nhẹ, tuy nhiên, vì có những điểm giống nhau về hóa học, được lý và lâm sàng với clofibrat, nên gemfibrozil có thể có cùng ADR như clofibrat. Những ADR thường gặp của gemfibrozil ở đường tiêu hóa đôi khi khá nặng đến mức phải ngừng thuốc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Khó tiêu, đau bụng, ỉa chảy, buồn nôn, nôn, táo bón, viêm ruột thừa cấp tính.

Gan: Sỏi mật.

TKTW: Mệt mỏi, chóng mặt, nhức đầu.

Da: Eczema, ban.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Rung nhĩ.

TKTW: Tăng cảm, chóng mặt, ngủ lơ mơ, buồn ngủ, trầm cảm,

xuất huyết não.

Tiêu hóa: Đầy hơi, viêm túi mật.

Thần kinh, cơ và xương: Dị cảm, chậm phát triển xương.

Mắt: Nhìn mờ, đặc thủy tinh thể.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Những ADR nặng về tiêu hóa có thể cần phải ngừng dùng gemfibrozil. Khi người bệnh đang dùng gemfibrozil than phiền về đau cơ, sờ ấn đau, hoặc yếu cơ, cần phải đánh giá nhanh chóng về viêm cơ; qua xác định nồng độ creatin kinase. Nếu nghi ngờ hoặc chẩn đoán có viêm cơ, phải ngừng dùng gemfibrozil.

Phải làm những xét nghiệm chẩn đoán thích hợp nếu xuất hiện những dấu hiệu nghi là có liên quan với hệ gan mật. Thăm dò chức năng gan và làm công thức máu 3 - 6 tháng sau khi bắt đầu liệu pháp gemfibrozil rồi sau đó làm xét nghiệm hàng năm. Phải ngừng dùng gemfibrozil và không tiếp tục dùng lại nếu kết quả xét nghiệm chức năng gan tăng đều đặn hoặc tăng quá mức, hoặc có những bất thường đáng kể; những kết quả xét nghiệm bất thường nói chung hồi phục được. Nếu thấy có sỏi mật, phải ngừng dùng gemfibrozil.

Liều lượng và cách dùng

Gemfibrozil được dùng uống. Liều thường dùng cho người lớn là 600 mg ngày 2 lần, uống 30 phút trước các bữa ăn sáng và chiều. Phải ngừng thuốc sau 3 tháng nếu nồng độ lipoprotein huyết thanh không tốt lên đáng kể.

Tương tác thuốc

Thuốc chống đông, dẫn xuất coumarin hoặc indandion: Dùng đồng thời với gemfibrozil có thể làm tăng đáng kể tác dụng chống đông của những thuốc này; cần phải hiệu chỉnh liều thuốc chống đông dựa trên xét nghiệm thời gian prothrombin thường xuyên.

Acid chenodesoxycholic hoặc acid ursodesoxycholic: Tác dụng có thể giảm khi dùng đồng thời những thuốc này với gemfibrozil, là chất có xu hướng làm tăng bão hòa cholesterol ở mật.

Thuốc ức chế HMG-CoA reductase (lovastatin): Dùng đồng thời với gemfibrozil có thể làm tăng nguy cơ tiêu cơ vân: Tăng đáng kể nồng độ creatin kinase và myoglobin niệu dẫn đến suy thận cấp; có thể phát hiện sớm là 3 tuần và muộn là vào tháng sau khi bắt đầu liệu pháp phối hợp; theo dõi creatin kinase không dự phòng được bệnh cơ nặng hoặc thương tổn thận.

Repaglinid: Người đang dùng gemfibrozil không được bắt đầu dùng repaglinid và ngược lại, vì sự phối hợp có thể làm tăng và kéo dài tác dụng hạ glucose huyết của repaglinid. Chống chỉ định phối hợp 2 thuốc này.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản gemfibrozil trong đồ đựng kín ở nhiệt độ dưới 30 °C.

Quá liều và xử trí

Các triệu chứng quá liều gồm đau bụng, ỉa chảy, buồn nôn, nôn. Điều trị quá liều gemfibrozil gồm điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Trường hợp quá liều gemfibrozil cấp tính, phải làm sạch dạ dày ngay bằng gây nôn hoặc rửa dạ dày.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Brozil; Gemblo; Gemfar; Gemfibstad 300; Gemnpid; Hipolixan; Lipiden; Lipofor 600; Lopid; Lopigim 600; Molid 300; SaVi Gemfibrozil 600; Topifix

GEMIFLOXACIN

Tên chung quốc tế: Gemifloxacin.

Mã ATC: J01MA15.

Loại thuốc: Thuốc kháng sinh, nhóm fluoroquinolon.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc được dùng dưới dạng Gemifloxacin mesylat. Hàm lượng và liều dùng tính theo gemifloxacin. Viên nén bao phim: 320 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Gemifloxacin là một kháng sinh tổng hợp thuộc nhóm fluoroquinolon, dẫn xuất từ naphthyridin. Gemifloxacin có fluor tại vị trí C6 tương tự như các fluoroquinolon khác. Tuy nhiên, khác với một số fluoroquinolon, gemifloxacin chứa nhân naphthyridin. Vòng pyrrolidin tại vị trí C7 và 8-methoxyamino trên nhân naphthyridin của gemifloxacin giúp gia tăng hoạt tính *in vitro* của kháng sinh này đối với vi khuẩn gram dương, bao gồm *Streptococcus pneumoniae*, tuy nhiên hoạt tính đối với *Pseudomonas aeruginosa* bị giảm xuống.

Gemifloxacin có hoạt tính *in vitro* và trên lâm sàng đối với các chủng *Streptococcus pneumoniae* (kể cả chủng đa kháng thuốc), *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydophila pneumoniae* (*Chlamydia pneumoniae*) và *Mycoplasma pneumoniae*. Gemifloxacin cũng có tác dụng *in vitro* đối với *Staphylococcus aureus* (chi các chủng nhạy cảm với oxacilin [nhạy cảm với methicillin]), *S. pyogenes* (liên cầu beta tan huyết nhóm A), *Acinetobacter lwoffii*, *K. oxytoca*, *Legionella pneumophila* và *Proteus vulgaris*; tuy nhiên, tính an toàn và hiệu lực của thuốc đối với nhiễm khuẩn do các vi khuẩn này vẫn chưa được xác lập. Mặc dù gemifloxacin có tác dụng *in vitro* đối với *Mycobacterium tuberculosis*, kháng sinh này vẫn bị coi là có hoạt tính trên mycobacteria kém hơn so với một số fluoroquinolon khác (ví dụ: Ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin).

Gemifloxacin có hoạt tính *in vitro* kháng lại *S. pneumoniae* (kể cả chủng kháng penicillin và macrolid) cao hơn các fluoroquinolon khác (ví dụ, ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin). Mặc dù gemifloxacin có tác dụng *in vitro* tương đương hoặc cao hơn các fluoroquinolon khác trên nhiều vi khuẩn gram âm (ví dụ, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*) và các vi khuẩn gây viêm phổi không điển hình (ví dụ, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *Legionella*), gemifloxacin vẫn được coi là có hoạt tính *in vitro* thấp hơn ciprofloxacin trên *Enterobacteriaceae* và *Pseudomonas aeruginosa*. Mối tương quan giữa dữ liệu chống vi khuẩn *in vitro* và điều trị nhiễm khuẩn trên lâm sàng vẫn đang được xác định.

Gemifloxacin ức chế tổng hợp DNA của vi khuẩn nhạy cảm thông qua tác dụng ức chế DNA topoisomerase II (DNA gyrase) và topoisomerase IV. DNA gyrase là enzym thiết yếu của tế bào vi khuẩn, giúp duy trì cấu trúc siêu xoắn của DNA. Ức chế DNA gyrase sẽ ngăn cản quá trình sao chép, phiên mã của DNA, quá trình sửa chữa, tái tổ hợp và chuyển vị của DNA. Ức chế topoisomerase IV sẽ can thiệp vào quá trình phân chia và sao chép DNA nhiễm sắc thể để tạo thành tế bào con tương ứng. Trên nhiều vi khuẩn Gram dương, các quinolon chủ yếu ức chế topoisomerase IV. Ngược lại, trên vi khuẩn Gram âm, DNA gyrase là đích tác dụng chính của quinolon. Không giống như các fluoroquinolon khác, gemifloxacin tác dụng vào cả DNA gyrase và topoisomerase IV của *S. pneumoniae* nhạy cảm. Mặc dù có thể xảy ra sự kháng chéo giữa gemifloxacin với các fluoroquinolon khác, gemifloxacin vẫn có thể tác dụng lên một số chủng *S. pneumoniae* kháng với ciprofloxacin và các fluoroquinolon khác.

Dược động học

Hấp thu: Gemifloxacin hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Sinh

khả dụng theo đường uống của thuốc khoảng 71%, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 0,5 đến 2 giờ sau khi uống. Thức ăn nhiều mỡ làm giảm nồng độ đỉnh trong huyết tương và AUC khoảng 12 và 3%, theo thứ tự, nhưng không quan trọng về lâm sàng.

Phân bố: Thuốc phân bố rộng vào khắp các mô và dịch cơ thể. Tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương khoảng 60 - 70%. Thuốc có phân bố vào sữa mẹ trên chuột cống trắng.

Chuyển hóa: Gemifloxacin ít chuyển hóa ở gan, không bị chuyển hóa bởi hệ thống cytochrome.

Thải trừ: Khi dùng theo đường uống, thuốc thải trừ qua phân khoảng 61% liều và qua nước tiểu khoảng 36% liều dưới dạng không đổi và dạng đã chuyển hóa. Gemifloxacin thải trừ qua nước tiểu theo cơ chế bài tiết tích cực qua óng thận và bị probenecid làm giảm thải trừ. Nửa đời thải trừ của thuốc trung bình khoảng 7 giờ (dao động từ 4 đến 12 giờ).

Dược động học của thuốc ở người cao tuổi tương tự như ở người bình thường.

Đối với người suy gan: Nồng độ thuốc trong huyết tương tăng 25% ở người suy gan nhẹ và trung bình, tăng 41% trên người suy gan nặng, diện tích dưới đường cong (AUC) tăng tương ứng là 34% và 45%.

Đối với người suy thận: Độ thanh thải giảm và nửa đời thải trừ kéo dài, diện tích dưới đường cong (AUC) tăng xấp xỉ 70%.

Chỉ định

Đot nhiễm khuẩn cấp trong viêm phế quản mạn tính do *Streptococcus pneumoniae* nhạy cảm, *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, hoặc *Moraxella catarrhalis*.

Viêm phổi mắc phải ở cộng đồng mức độ từ nhẹ đến vừa do *S. pneumoniae* nhạy cảm (bao gồm cả chủng đa kháng), *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* (*Chlamydia pneumoniae*), hoặc *Klebsiella pneumoniae*.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với gemifloxacin, các kháng sinh quinolon và bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Khi sử dụng fluoroquinolon, cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ đối với từng người bệnh. Đa số người dùng dung nạp được thuốc nhưng có thể xảy ra các phản ứng không mong muốn nghiêm trọng (ví dụ, tác dụng trên thần kinh trung ương, kéo dài khoảng QT, tiêu chảy do *Clostridium difficile*, tổn thương gan, thận, xương...).

Chỉ điều trị bằng gemifloxacin đối với các nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm để hạn chế kháng thuốc và duy trì được hiệu lực tác dụng của thuốc.

Fluoroquinolon có thể gây tổn hại đến phát triển sụn. Vì vậy, không khuyến cáo sử dụng thường xuyên cho trẻ em dưới 18 tuổi. Fluoroquinolon, trong đó có gemifloxacin, có thể gây gia tăng viêm gân và đứt gân ở mọi lứa tuổi. Nguy cơ này càng tăng ở người cao tuổi (trên 60 tuổi), những người dùng corticosteroid đồng thời, người bệnh ghép thận, tim, phổi. Các yếu tố nguy cơ khác bao gồm hoạt động thể lực mạnh, suy thận, có rối loạn gân cơ trước đó như viêm khớp dạng thấp. Viêm gân và đứt gân đã được báo cáo trên những người dùng fluoroquinolon không có bất kỳ yếu tố nguy cơ nào. Viêm gân và đứt gân hay gặp nhất do fluoroquinolon thường liên quan đến gân Achilles và có thể cần phải phẫu thuật sau đó. Tuy nhiên, viêm gân và đứt gân ở các khớp quay (vai), bàn tay, cơ hai đầu, ngón cái và các vị trí khác cũng đã được báo cáo. Viêm gân và đứt gân có thể xảy ra trong hoặc sau khi điều trị bằng fluoroquinolon, thậm chí vài tháng sau khi kết thúc điều trị. Ngay khi có dấu hiệu đầu tiên của viêm gân và đứt gân (đau, sưng hoặc viêm gân hoặc yếu hoặc không thể cử động

khớp), bệnh nhân cần nghỉ ngơi, hạn chế vận động và khám lâm sàng. Ngừng dùng ngay gemifloxacin khi có đau, sưng, viêm hoặc đứt gân.

Kéo dài khoảng QT và gia tăng nguy cơ loạn nhịp thất, kể cả xoắn đinh đã được báo cáo đối với một số fluoroquinolon, trong đó có gemifloxacin. Tránh dùng gemifloxacin trên những người bệnh có khoảng QT kéo dài, có rối loạn điện tâm đồ và bệnh nhân dùng thuốc chống loạn nhịp nhóm IA (ví dụ quinidin, procainamid) hoặc nhóm III (ví dụ amiodaron, sotalol).

Nên thận trọng khi dùng gemifloxacin trên người bệnh đã biết hoặc nghi ngờ có rối loạn thần kinh trung ương như co giật. Ngừng dùng gemifloxacin nếu xảy ra các tác dụng trên thần kinh trung ương.

Sử dụng kháng sinh có thể làm thay đổi hệ vi khuẩn chí và gây bội nhiễm. Bội nhiễm *Clostridium difficile* gây tiêu chảy đã được báo cáo với hầu hết các kháng sinh trong đó có gemifloxacin. Tiêu chảy do *Clostridium difficile* có thể xảy ra sau khi ngừng dùng kháng sinh 2 tháng hoặc lâu hơn.

Nguy cơ mẫn cảm thuốc (bao gồm cả phản ứng phản vệ) có thể xảy ra, thậm chí ngay khi dùng liều đầu tiên. Các phản ứng không mong muốn của gemifloxacin đã được báo cáo có thể liên quan đến mẫn cảm thuốc bao gồm: Sốt, mẩn đỏ, dị ứng da nghiêm trọng (ví dụ: Hoại tử thượng bì nghiêm độc, hội chứng Stevens-Johnson)... Các fluoroquinolon trong đó có gemifloxacin có thể gây nhạy cảm với ánh sáng mức độ vừa đến nặng với các biểu hiện như bóng, ban đỏ, rỉ dịch, rộp da, phù trên những vùng da tiếp xúc với ánh sáng mặt trời hoặc tia cực tím (thường gặp ở mặt, cổ, cánh tay, mu bàn tay). Đối với bệnh nhân dùng các fluoroquinolon, cần tư vấn người bệnh tránh tiếp xúc trực tiếp với ánh sáng mặt trời và tia cực tím. Khi cần phải ra ngoài trời, sử dụng quần áo và các biện pháp chống nắng. Ngừng dùng gemifloxacin khi xuất hiện các phản ứng nhạy cảm với ánh sáng.

Thời kỳ mang thai

Cho đến nay, chưa phát hiện được độc tính di truyền hoặc tăng nguy cơ đối với thai kì. Tuy nhiên, do những lưu ý trên sự liên hợp, tổn hại đến sự phát triển của động vật chưa trưởng thành khi dùng quinolon và dữ liệu liên quan đến gemifloxacin còn hạn chế, chỉ được dùng thuốc này khi không có kháng sinh khác an toàn hơn.

Thời kỳ cho con bú

Gemifloxacin phân bố vào sữa trên chuột thí nghiệm. Trên người, chưa rõ thuốc có vào được sữa mẹ hay không. 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

Thần kinh trung ương: Đau đầu (1,2 - 4,2%), chóng mặt (0,7 - 1,7%).

Da: Phá ban (4%), ngứa (1%), viêm da (1%).

Tiêu hóa: Tiêu chảy (2,3 - 5,1%), buồn nôn (2,6 - 4,3%), đau bụng (0,7 - 2,2%), nôn (0,7 - 1,6%), táo bón (1%), viêm dạ dày (1%).

Hệ tạo máu: Giảm bạch cầu trung tính (1%), tăng tiểu cầu (1%).

Gan: Tăng transaminase (1 - 4%), tăng GGT (1%).

Thần kinh cơ và xương: Tăng creatin phosphokinase (1%).

Ít gặp, ADR < 1/100 (chỉ trong phạm vi các tác dụng quan trọng hoặc đe dọa tính mạng):

Suy thận cấp, tăng photphatase kiềm, phản ứng phản vệ, thiếu máu, chán ăn, đau khớp, đau lưng, tăng bilirubin, tăng BUN, táo bón, chuột rút (chân), viêm da, khó tiêu, khó miếng, khó thở, eczema, hồng ban đa dạng, phù mặt, mệt mỏi, đầy hơi, nhiễm nấm, viêm dạ dày ruột, nấm sinh dục, ngứa sinh dục, tăng đường huyết, mất

ngủ, giảm bạch cầu, ngứa, buồn ngủ, thay đổi vị giác, mày đay, viêm âm đạo.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu nghi ngờ hoặc chắc chắn nhiễm *Clostridium difficile*, cần ngừng dùng gemifloxacin. Tiêu chảy do *Clostridium difficile* mức độ nhẹ có thể chỉ cần áp dụng biện pháp ngừng thuốc; mức độ vừa và nặng cần phải bù dịch, điện giải, protein và sử dụng kháng sinh chống *Clostridium difficile* phù hợp (ví dụ, metronidazol dùng theo đường uống).

Cần chú ý đến tăng nguy cơ viêm gan và đứt gân (nhất là gân Achille) ở mọi lứa tuổi, đặc biệt ở người cao tuổi. Tránh hoạt động thể lực mạnh, dùng thuốc phối hợp với corticosteroid. Đứt gân có thể xảy ra trong khi điều trị hoặc vài tháng sau khi điều trị. Phải ngừng gemifloxacin khi thấy đau, sưng, viêm gân hoặc khớp.

Tránh dùng gemifloxacin cho người được biết là có khoảng QT kéo dài, rối loạn nước điện giải chưa được điều trị, hoặc đang dùng thuốc chống loạn nhịp nhóm IA hoặc nhóm III vì có nguy cơ gây xoắn đinh.

Phải ngừng gemifloxacin khi thấy xuất hiện đầu tiên phát ban, vàng da hoặc bất cứ dấu hiệu mẫn cảm nào khác. Nếu cần, phải tiến hành điều trị thích hợp (epinephrin, oxygen, kháng histamin, corticosteroid, hô hấp hỗ trợ).

Nồng độ AST (SGOT) và/hoặc ALT (SGPT) có thể tăng trong huyết thanh ở một số người bệnh, thường không có biểu hiện lâm sàng và thường hết sau khi ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Gemifloxacin được dùng theo đường uống, ngày một lần, không cần để ý đến bữa ăn. Nên uống thuốc với nhiều nước (ít nhất 100 ml). Với dạng viên nén, phải nuốt nguyên viên, không được nhai hay nghiền nát viên.

Sữa và các chế phẩm chứa calci không làm giảm hấp thu thuốc.

Liều lượng và thời gian điều trị bằng gemifloxacin không nên vượt quá liều khuyến cáo, đặc biệt trên người bệnh suy gan và suy thận. Liều gemifloxacin mesilat được tính theo gemifloxacin, 399 mg gemifloxacin mesilat tương đương khoảng 320 gemifloxacin.

Liều lượng:

Đợt nhiễm khuẩn cấp trong viêm phế quản mạn tính:

Liều thông thường cho người lớn: 320 mg, ngày một lần, dùng trong 5 ngày.

Viêm phổi mắc phải ở cộng đồng mức độ từ nhẹ đến vừa:

Viêm phổi mắc phải ở cộng đồng mức độ từ nhẹ đến vừa do *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* (*Chlamydia pneumoniae*): Liều thông thường cho người lớn là 320 mg, ngày một lần, dùng trong 5 ngày.

Viêm phổi mắc phải ở cộng đồng mức độ từ nhẹ đến vừa do *S. pneumoniae* đa kháng, *M. catarrhalis*, *Klebsiella pneumonia*:

Liều thông thường cho người lớn là 320 mg, ngày một lần, dùng trong 7 ngày.

Hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận có độ thanh thải creatinin 40 ml/phút, bao gồm cả người bệnh phải thẩm tách máu và thẩm tách phúc mạc: Liều dùng giảm xuống còn 160 mg, ngày một lần. Do gemifloxacin bị loại trừ một phần khi thẩm tách máu, người bệnh cần dùng thuốc sau khi kết thúc quá trình thẩm tách máu.

Không cần hiệu chỉnh liều đối với người bệnh suy gan.

Không cần hiệu chỉnh liều đối với bệnh nhân cao tuổi (trên 65 tuổi).

Tương tác thuốc

Tăng tác dụng và độc tính:

Tránh dùng gemifloxacin với các thuốc chống loạn nhịp nhóm IA

(ví dụ: Quinidin, procainamid) hoặc nhóm III (ví dụ: Amiodaron, sotalol) vì gây tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT và loạn nhịp thất, kể cả xoắn đinh. Sử dụng thận trọng trên người bệnh đang dùng các thuốc khác cũng có khả năng kéo dài khoảng QT như erythromycin, thuốc chống rối loạn tâm thần, thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Tránh dùng đồng thời gemifloxacin với corticosteroid vì làm gia tăng nguy cơ rối loạn gan xương nặng (ví dụ: Viêm gan, đứt gan), đặc biệt trên người cao tuổi.

Dùng đồng thời gemifloxacin với warfarin có thể gây tương tác dược lực học, làm tăng thời gian prothrombin, INR và/hoặc chảy máu. Cần giám sát chặt chẽ thời gian prothrombin, INR hoặc chỉ số đông máu phù hợp.

Probenecid làm giảm độ thanh thải, tăng nồng độ thuốc trong máu của gemifloxacin.

Insulin, thuốc chống viêm không steroid (NSAID) có thể làm tăng nồng độ/tác dụng của gemifloxacin.

Giảm tác dụng:

Các thuốc kháng acid chứa nhôm, magnesi, các chế phẩm bổ sung đa vitamin và khoáng chất, có chứa kim loại như sắt, magnesi, kẽm làm giảm hấp thu gemifloxacin. Dùng các chế phẩm này ít nhất trước 3 giờ hoặc sau 2 giờ dùng gemifloxacin.

Didanosin làm giảm hấp thu gemifloxacin. Dùng chế phẩm chứa didanosin ít nhất trước 3 giờ hoặc sau 2 giờ dùng gemifloxacin.

Sucralfat làm giảm hấp thu gemifloxacin. Nên uống gemifloxacin trước sulcralfat ít nhất 2 giờ.

Không nên dùng vắc xin thương hàn sống cho bệnh nhân đang dùng kháng sinh.

Gemifloxacin có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của mycophenolate. Quinapril, sevelamer có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của gemifloxacin.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc được bảo quản ở nhiệt độ dưới 30 °C, nơi khô mát, tránh ánh sáng.

GENTAMICIN

Tên chung quốc tế: Gentamicin.

Mã ATC: D06AX07, J01GB03, S02AA14, S01AA11, S03AA06.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm aminoglycosid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Gentamicin được sử dụng dưới dạng sulfat, liều lượng tính theo gentamicin base.

Dung dịch tiêm: 40 mg/ml (1 - 2 ml), 10 mg/ml (2 ml);

Thuốc tiêm truyền (trong dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch natri clorid 0,9%): 1 mg/ml (80 mg/ 80 ml); 3 mg/ml (240 mg/80 ml), (360 mg/120 ml); 0,8 mg/ml (80 mg/100 ml).

Thuốc tiêm trong vòi: 5 mg/ml (1 ml).

Thuốc dùng tại chỗ (nhô tai hoặc mắt): 0,3% (10 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Gentamicin là một kháng sinh thuộc nhóm aminoglycosid có tác dụng diệt khuẩn qua ức chế quá trình sinh tổng hợp protein của vi khuẩn. Thuốc vào tế bào vi khuẩn nhạy cảm qua quá trình vận chuyển tích cực phụ thuộc oxy. Quá trình này bị ức chế trong môi trường khí, acid hoặc tăng áp lực thẩm thấu. Trong tế bào, thuốc gắn với tiêu đơn vị 30S và một số với tiêu đơn vị 50S của ribosom vi khuẩn nhạy cảm, kết quả làm cho màng tế bào vi khuẩn bị khuyết tật và từ đó ức chế tế bào phát triển.

Gentamicin là một aminoglycosid được sử dụng rộng rãi trong điều

trị các nhiễm khuẩn nặng. Là kháng sinh phổ rộng nhưng không có hoạt tính kháng các vi khuẩn kỵ khí và thuốc cũng tác dụng kém chống lại các *Streptococci* và *Pneumococci* tan huyết.

Phổ tác dụng

Phổ diệt khuẩn của gentamicin gồm nhiều chủng vi khuẩn hiếu khí Gram âm, như: *Brucella*, *Calymmatobacterium*, *Campylobacter*, *Citrobacter*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Francisella*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Vibrio* và *Yersinia*. Trong các vi khuẩn Gram dương: *Staphylococcus aureus* nhạy cảm cao với gentamicin.

Listeria monocytogenes và một vài chủng của *Staph. epidermidis* cũng vẫn còn nhạy cảm với gentamicin, nhưng *Enterococci* và *Streptococci* thường không còn nhạy cảm.

Một số *Actinomycete* và *Mycoplasma* nhạy cảm với gentamicin nhưng mycobacteria không còn nhạy cảm trên lâm sàng.

Tác dụng với các kháng sinh khác: Gentamicin hiệp đồng tác dụng với các beta-lactam, có thể vì các beta-lactam tác động vào thành tế bào vi khuẩn làm tăng gentamicin xâm nhập. Tác dụng này có thể thấy khi cho một penicilin (như ampicilin hoặc benzylpenicilin) kết hợp với gentamicin để tăng tác dụng chống lại *Enterococci*; gentamicin với ticarcilin hiệp đồng chống lại *Pseudomonas* spp. và kết hợp với vancomycin để tăng cường tác dụng chống lại *Staphylococci* và *Streptococci*.

Kháng thuốc

Gentamicin không còn tác dụng với các vi khuẩn kỵ khí, men bia và nấm kháng thuốc. Gentamicin ít có tác dụng đối với các khuẩn lâu cầu, liên cầu, phế cầu, não mô cầu, *Citrobacter*, *Providencia* và *Enterococci*. Các vi khuẩn kỵ khí bắt buộc như *Bacteroides*, *Clostridia* đều kháng gentamicin.

Trong những năm gần đây, thế giới quan tâm nhiều đến sự kháng thuốc đối với gentamicin. Ở Việt Nam, các chủng *E. aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, trực khuẩn mù xanh đều đã kháng gentamicin nhưng gentamicin vẫn còn tác dụng với *H. influenzae*, *Shigella flexneri*, tụ cầu vàng, *S. epidermidis* đặc biệt *Staphylococcus saprophyticus*, *Salmonella typhi* và *E. coli*.

Dược động học

Gentamicin hấp thu kém qua đường tiêu hóa. Thuốc hấp thu nhanh và hoàn toàn sau khi tiêm bắp. Gentamicin được sử dụng tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được trong vòng 30 - 60 phút khi tiêm bắp và 30 phút khi tiêm tĩnh mạch hoặc sau 30 phút truyền. Đối với người bệnh có chức năng thận bình thường, sau khi tiêm bắp 30 đến 60 phút liều 1 mg/kg thể trọng, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương đạt được khoảng 4 microgam/ml, giống như nồng độ sau tiêm truyền tĩnh mạch. Thuốc ít gắn với protein huyết tương (dưới 30%).

Gentamicin khuếch tán chủ yếu vào các dịch ngoại bào và khuếch tán dễ dàng vào ngoại dịch tai trong. Thuốc khuếch tán ít vào dịch não tủy và không đạt được nồng độ có hiệu quả tác dụng ngay cả khi màng não bị viêm. Thuốc khuếch tán ít vào trong mắt. Thuốc qua được nhau thai nhưng chỉ một lượng nhỏ qua sữa.

Thuốc có thể hấp thu toàn thân giống như các aminoglycosid khác sau khi sử dụng tại chỗ trên vùng da bị trẹt mắt llop da, bị bong, vết thương và các hốc của cơ thể trừ bàng quang và khớp.

Nửa đời thải trừ trong huyết tương của gentamicin từ 2 đến 3 giờ, nhưng có thể kéo dài ở trẻ sơ sinh và người bệnh suy thận. Gentamicin không bị chuyển hóa và được thải trừ (gần như không thay đổi) ra nước tiểu qua lọc ở cầu thận. Ở trạng thái ổn định, có ít nhất 70% liều dùng được bài xuất ra nước tiểu trong 24 giờ và nồng độ trong nước tiểu có thể vượt quá 100 microgam/ml. Tuy vậy, gentamicin tích lũy với một mức độ nào đó ở các mô của cơ thể, nhất là trong thận. Thuốc giải phóng chậm và một lượng nhỏ

của các aminoglycosid có thể phát hiện trong nước tiểu 20 ngày hoặc hơn sau khi ngừng điều trị. Một lượng nhỏ gentamicin xuất hiện trong mật.

Vì khoảng cách giữa liều điều trị và liều gây độc của gentamicin tương đối nhỏ, do đó đòi hỏi phải có sự theo dõi cẩn thận. Hấp thu gentamicin qua đường tiêm bắp có thể bị hạn chế ở người bệnh nặng như trong tình trạng sốc, sự tưới máu giảm, hoặc ở người bệnh tăng thể tích dịch ngoại tế bào, hoặc giảm độ thanh thải của thận bao gồm cả cổ trường, xơ gan, suy tim, suy dinh dưỡng, bong, bệnh nhày nhót và có thể trong bệnh bạch cầu.

Người bị suy thận và bị giảm độ thanh thải thận vì bất kỳ lý do gì (như trẻ sơ sinh với chức năng thận còn chưa hoàn chỉnh hoặc người cao tuổi có chức năng thận giảm theo tuổi) có thể có kết quả tăng rõ nồng độ thuốc trong máu và/hoặc kéo dài nửa đời của thuốc. Nồng độ thuốc trong máu cũng có thể tăng ở những người béo (người có thể tích ngoại tế bào thấp liên quan đến trọng lượng cơ thể) và trong người bệnh thiếu máu.

Chỉ định

Gentamicin thường được dùng phối hợp với các kháng sinh khác (beta-lactam) để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn nặng toàn thân gây ra bởi các vi khuẩn Gram âm và các vi khuẩn khác còn nhạy cảm, bao gồm: Nhiễm khuẩn đường mật (viêm túi mật và viêm đường mật cấp), nhiễm *Brucella*, các nhiễm khuẩn trong bệnh nhày nhót, viêm màng trong tim (trong điều trị và dự phòng viêm màng trong tim do *Streptococci*, *Enterococci*, *Staphylococci*), viêm màng trong dạ con, nhiễm khuẩn huyết, nhiễm *Listeria*, viêm màng não, viêm phổi, viêm tai ngoài, viêm tai giữa, viêm các bộ phận trong tiêu khung, nhiễm khuẩn ngoài da như bong, loét, nhiễm khuẩn xương, khớp, nhiễm khuẩn trong ổ bụng (bao gồm viêm phúc mạc), các nhiễm khuẩn về đường tiết niệu (viêm thận bể thận cấp) cũng như trong việc phòng nhiễm khuẩn khi mổ và trong điều trị người bệnh suy giảm miễn dịch và người bệnh đang được chăm sóc tích cực... Gentamicin thường được dùng cùng với các thuốc diệt khuẩn khác để mở rộng phổ tác dụng và làm tăng hiệu lực điều trị. Gentamicin được phối hợp với penicillin trong các nhiễm khuẩn do cầu khuẩn đường ruột và liên cầu gây ra, hoặc phối hợp với một beta-lactam kháng trực khuẩn mù xanh trong các nhiễm khuẩn do trực khuẩn mù xanh gây ra, hoặc với metronidazol hay clindamycin trong các bệnh do hỗn hợp các khuẩn ura khí - ky khí gây ra.

Chống chỉ định

Người bệnh dị ứng với gentamicin và với các aminoglycosid khác hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Tránh dùng cho người bị bệnh nhược cơ, hội chứng Parkinson hoặc có triệu chứng yếu cơ.

Chống chỉ định dùng dạng thuốc nhỏ tai gentamicin cho người bệnh đã bị hoạc nghi ngờ bị thủng màng nhĩ.

Thận trọng

Tất cả các aminoglycosid đều độc hại đối với cơ quan thính giác và thận. Tác dụng không mong muốn quan trọng thường xảy ra với người bệnh cao tuổi và/hoặc với người bệnh đã bị suy thận.

Cần phải điều chỉnh liều, theo dõi rất cẩn thận chức năng thận, thính giác, tiền đình cùng với nồng độ gentamicin trong máu ở người sử dụng liều cao và kéo dài, ở trẻ em, trẻ sơ sinh, người cao tuổi và suy thận. Tránh sử dụng thuốc dài ngày.

Người bệnh có rối loạn chức năng thận, rối loạn thính giác... có nguy cơ bị độc hại với cơ quan thính giác nhiều hơn. Phải sử dụng rất thận trọng nếu có chỉ định bắt buộc ở những người bị nhược cơ nặng, bị Parkinson hoặc có triệu chứng yếu cơ. Nguy cơ nhiễm độc thận thấy ở người bị hạ huyết áp, hoặc có bệnh về gan hoặc phụ nữ. Ở người bệnh cho dùng nhiều liều gentamicin trong phác đồ điều

trị hàng ngày, nên điều chỉnh liều để tránh nồng độ đỉnh trong máu trên 10 microgam/ml và nồng độ đáy (trước khi tiêm liều tiếp theo) vượt quá 2 microgam/ml.

Thời kỳ mang thai

Tất cả các aminoglycosid đều qua nhau thai và có thể gây độc thận cho thai.

Gentamicin chưa có nghiên cứu đầy đủ trên người, nhưng vì nguy cơ tổn thương dây thần kinh thính giác và dây thần kinh tiền đình khi dùng các aminoglycosid trong giai đoạn thứ hai và thứ ba của thai kỳ, nên tránh dùng gentamicin cho người mang thai, trừ khi thật cần thiết. Cần phải cân nhắc lợi và hại khi phải dùng gentamicin trong những bệnh đe dọa tính mạng hoặc nghiêm trọng mà các thuốc khác không thể dùng được hoặc không hiệu lực.

Thời kỳ cho con bú

Các aminoglycosid được bài tiết vào sữa với lượng nhỏ. Cần sử dụng thận trọng cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

TKTW: Độc hại thần kinh (chóng mặt, hoa mắt, mất điều hòa vận động).

Thần kinh cơ, xương: Dáng đi không vững.

Tai: Nhiễm độc tai không hồi phục và do liều tích tụ, ảnh hưởng cả đến ốc tai (diếc, ban đầu với âm tàn số cao) và hệ thống tiền đình (chóng mặt, hoa mắt).

Tim mạch: Phù.

Thận: Nhiễm độc thận, giảm Cl_{cr}.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Nhiễm độc thận có hồi phục. Suy thận cấp, thường nhẹ nhưng cũng có trường hợp hoại tử ống thận hoặc viêm thận kẽ.

Úc chế dẫn truyền thần kinh cơ, có trường hợp gây suy hô hấp và liệt cơ.

Tiêm dưới kết mạc gây đau, sung huyết và phù kết mạc.

Tiêm trong mắt: Thiếu máu cục bộ ở võng mạc.

Khác: Chán ăn, khát, buồn ngủ, khó thở, viêm ruột, viêm dạ dày, đau đầu, chuột rút cơ, buồn nôn, nôn, giảm cân, tăng tiết nước bọt, rung, giảm magnesi huyết khi điều trị kéo dài, viêm ruột kết liên quan đến kháng sinh, rối loạn máu.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Phản ứng phản vệ.

Rối loạn chức năng gan (tăng men gan, tăng bilirubin huyết).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng sử dụng thuốc.

Không được dùng chung với các thuốc gây độc hại cho thính giác và thận.

Phải theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương để tránh nồng độ gây ngộ độc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Đường tiêm: Chủ yếu tiêm bắp, có thể tiêm tĩnh mạch, truyền tĩnh mạch theo phác đồ nhiều lần trong ngày (2 - 3 lần/ngày) hoặc theo phác đồ 1 lần/ngày. Liều tiêm bắp tương tự liều tiêm tĩnh mạch. Không tiêm dưới da vì nguy cơ hoại tử da. Truyền tĩnh mạch có thể cho nồng độ gentamycin đáy dưới mức điều trị hoặc quá cao, trong khi đó tiêm tĩnh mạch cả liều có thể gây chẹn thần kinh cơ. Ở Mỹ, truyền tĩnh mạch với liều khuyến cáo được pha vào 50 - 200 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9% (hoặc dung dịch tiêm glucose 5%) và truyền trong 30 phút - 2 giờ. Ở Anh, truyền tĩnh mạch một lượng hạn chế (100 ml) trong thời gian không quá 20 - 30 phút. Tiêm tĩnh mạch chậm cả liều trong ít nhất 2 - 3 phút. Thời gian điều trị thường giới hạn trong 7 - 10 ngày.

Đường dùng khác:

Đối khi uống để điều trị nhiễm khuẩn đường ruột.

Hít qua phun sương: Xơ nang tuyến tụy.

Tiêm vào khoang dưới màng nhện tuy sống (trong óng tuy sống) hoặc tiêm trong não thất (viêm màng não).

Dùng tại chỗ: Bôi trên da, dùng dung dịch nồng độ 0,1% nhưng để gây kháng thuốc, không nên dùng. Nhỏ tai, nhỏ mắt: Dùng dung dịch nồng độ 0,3%.

Theo dõi thường qui nồng độ gentamycin trong huyết tương để tìm liều và khoảng cách cho thuốc đối với từng người bệnh; để đạt được nồng độ điều trị càng nhanh nếu có thể. Định lượng nồng độ định (theo dõi hiệu quả) và nồng độ đáy (để tránh tích lũy gây độc). Phải điều chỉnh liều cho tất cả người bệnh, đặc biệt đối với người cao tuổi và trẻ nhỏ, người béo phì, suy thận hoặc dùng liều cao. Đối với phác đồ điều trị nhiều liều/ngày, nồng độ đáy huyết tương (định lượng ngay trước liều sau) phải dưới 2 microgam/ml và nồng độ định phải đạt ít nhất 4 microgam/ml, nhưng không được vượt quá 10 microgam/ml. Nồng độ định thường được định lượng 1 giờ sau liều tiêm bắp hay tĩnh mạch.

Xác định trọng lượng cơ thể để tính liều: Dùng trọng lượng cơ thể lý tưởng (IBW) để xác định liều (mg/kg/liều) chính xác hơn là dùng tổng trọng lượng cơ thể (TBW). Đối với người bệnh béo phì có thể dùng cân nặng để tính liều theo công thức sau: IBW + 0,4 (TBW-IBW).

Liều lượng

Liệu pháp “bao vây”, “mù” để điều trị nhiễm khuẩn nặng chưa chẩn đoán được tác nhân gây bệnh, gentamycin thường phối hợp với một penicilin hoặc metronidazol hoặc cả hai.

Người lớn:

Nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn sơ sinh, viêm màng não và các nhiễm khuẩn khác của hệ TKTW, viêm nội tâm mạc, nhiễm khuẩn đường mật, viêm thận bể thận, viêm phổi mắc tại bệnh viện, điều trị bổ trợ cho viêm màng não do Listeria, viêm nội tâm mạc:

Phác đồ nhiều liều trong ngày: Người lớn, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm ít nhất 3 phút. Trẻ 1 tháng tuổi – 18 tuổi, khởi đầu 7 mg/kg, sau đó điều chỉnh liều theo nồng độ gentamycin trong huyết thanh.

Với trường hợp viêm nội tâm mạc: Gentamycin được dùng phối hợp với một số kháng sinh khác. Người lớn, 1 mg/kg, cách 12 giờ một lần.

Phác đồ 1 liều/ngày: Tiêm truyền tĩnh mạch: Khởi đầu 5 - 7 mg/kg, sau đó điều chỉnh liều theo nồng độ gentamycin trong huyết thanh.

Dự phòng trong phẫu thuật: Người lớn trên 18 tuổi: Tiêm tĩnh mạch chậm ít nhất 3 phút, 1,5 mg/kg cho tới 30 phút trước khi làm phẫu thuật (đối với các thủ thuật có nguy cơ cao, có thể cho thêm tới 3 liều 1,5 mg/kg cách nhau 8 giờ) hoặc (đối với phẫu thuật thay khớp), truyền tĩnh mạch, 5 mg/kg một liều duy nhất cho tới 30 phút trước khi làm thủ thuật.

Tiêm vào khoang dưới màng nhện tuy sống (óng sống): 1 mg/ngày (tăng nếu cần tới 5 mg/ngày) cho người lớn và trẻ em trên 18 tuổi, chỉ dùng dung dịch tiêm không có chất bảo quản.

Ghi chú: Với phác đồ nhiều liều/ngày, nồng độ (định) trong huyết thanh 1 giờ sau khi tiêm phải là 5 - 10 microgam/ml (3- 5 microgam/ml đối với viêm nội tâm mạc), nồng độ đáy (trước liều sau) phải dưới 2 microgam/ml (dưới 1 microgam/ml đối với viêm nội tâm mạc).

Trẻ em:

Thông số được động học (khi định lượng nồng độ gentamycin trong huyết thanh):

Phác đồ tiêm liều cách nhau xa ở trẻ sơ sinh: Nồng độ đáy phải dưới 2 microgam/ml (2 mg/lít).

Phác đồ ngày 1 liều: Nồng độ đáy phải dưới 1 microgam/ml (1 mg/lít).

Phác đồ nhiều liều/ngày: Nồng độ (định) 1 giờ sau khi tiêm phải là 5 - 10 microgam/ml, 3- 5 microgam/ml đối với viêm nội tâm mạc, 8 - 12 microgam/ml đối với xơ nang tuyến tụy); nồng độ đáy phải dưới 2 microgam/ml (dưới 1 microgam/ml đối với viêm nội tâm mạc).

Tiêm vào khoang dưới màng nhện, tuy sống (óng sống) hoặc vào não thất: Nồng độ dịch não tuy không được vượt quá 10 microgam/ml.

Nhiễm khuẩn huyết sơ sinh:

Phác đồ tiêm liều cách nhau: Tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch. Trẻ sơ sinh (< 32 tuần thai tính từ sau khi tắt kinh): 4 - 5 mg/kg, cách 36 giờ một lần. Trẻ sơ sinh (\geq 32 tuần thai tính từ sau khi tắt kinh): 4 - 5 mg/kg, cách 24 giờ một lần.

Phác đồ nhiều liều/ngày: Tiêm tĩnh mạch chậm. Trẻ sơ sinh (< 29 tuần thai tính từ sau khi tắt kinh): 2,5 mg/kg, cách 24 giờ một lần. Trẻ sơ sinh (29 - 35 tuần thai tính từ sau khi tắt kinh): 2,5 mg/kg, cách 18 giờ một lần. Trẻ sơ sinh (> 35 tuần thai tính từ sau khi tắt kinh): 2,5 mg/kg, cách 12 giờ một lần.

Nhiễm khuẩn huyết, viêm màng não và các nhiễm khuẩn khác của hệ TKTW, nhiễm khuẩn đường mật, viêm thận bể thận, viêm phổi mắc tại bệnh viện, điều trị bổ trợ cho viêm màng não do Listeria, viêm nội tâm mạc:

Phác đồ 1 liều/ngày: Tiêm truyền tĩnh mạch; Trẻ 1 tháng tuổi – 18 tuổi, khởi đầu 7 mg/kg, sau đó điều chỉnh liều theo nồng độ gentamycin trong huyết thanh.

Phác đồ nhiều liều trong ngày: Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm ít nhất 3 phút. Trẻ 1 tháng tuổi – 12 tuổi, liều 2,5 mg/kg, cách 8 giờ/lần. Từ trên 12 tuổi – 18 tuổi, liều 2 mg/kg, cách 8 giờ/lần

Nhiễm khuẩn phổi do Pseudomonas trong bệnh xơ nang tuyến tụy: Phác đồ nhiều liều trong ngày: Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm ít nhất 3 phút. Trẻ 1 tháng tuổi – 18 tuổi, liều 3 mg/kg, cách 8 giờ/lần.

Nhiễm khuẩn não thất và hệ thần kinh trung ương (bổ sung cho liệu pháp toàn thân):

Tiêm vào khoang dưới màng nhện, tuy sống (óng sống) hoặc não thất (cần đến ý kiến chuyên gia): Sơ sinh do chuyên gia thực hiện. Trẻ từ 1 tháng tuổi - 18 tuổi, liều 1 mg/ngày (tăng tới 5 mg/ngày nếu cần), phải dùng dung dịch tiêm không chứa chất bảo quản.

Thuốc nhỏ mắt: Dùng chế phẩm lỏng có nồng độ gentamycin 0,3%. Thuốc nhỏ tai: Dùng chế phẩm lỏng có nồng độ gentamycin 0,3% điều trị viêm tai ngoài. Chống chỉ định trong trường hợp viêm tai giữa thủng nhĩ.

Người bệnh suy thận:

Dùng liều thông thường: Được điều chỉnh theo Cl_{cr} như sau:

$Cl_{cr} \geq 60$ ml/phút: Cách 8 giờ/lần.

$Cl_{cr} 40 - 60$ ml/phút: Cách 12 giờ/lần.

$Cl_{cr} 20 - 40$ ml/phút: Cách 24 giờ/lần.

$Cl_{cr} < 20$ ml/phút: Liều nạp (tán công), sau đó theo dõi nồng độ thuốc trong huyết thanh.

Dùng liệu pháp liều cao: Khoảng thời gian cho thuốc phải nói rộng (cách 48 giờ/lần) đối với người bệnh có Cl_{cr} 30 - 59 ml/phút và/hoặc điều chỉnh liều dựa theo nồng độ thuốc trong huyết thanh.

Thảm phân máu định kỳ (cho sau khi thảm phân máu vào ngày thảm phân):

Nhà sản xuất khuyến cáo tiêm tĩnh mạch chậm liều 1 - 1,7 mg/kg vào cuối mỗi kỳ thảm phân, phụ thuộc vào mức độ nặng của nhiễm khuẩn.

Bổ sung 2/3 liều thông thường được khuyến cáo sau thảm phân máu.

Tương tác thuốc

Việc sử dụng đồng thời gentamicin với các thuốc gây độc cho thận bao gồm các aminoglycosid khác, vancomycin và một số thuốc họ cephalosporin, hoặc với các thuốc tương đối độc đối với cơ quan thính giác như acid ethacrynic và có thể furosemid sẽ làm tăng nguy cơ gây độc. Nguy cơ này cũng tăng lên khi dùng gentamicin đồng thời với các thuốc có tác dụng ức chế dẫn truyền thần kinh cơ. Indomethacin có thể làm tăng nồng độ huyết tương của các aminoglycosid nếu được dùng chung. Việc sử dụng chung với các thuốc chống nôn như dimenhydrinat có thể che lấp những triệu chứng đầu tiên của nhiễm độc tiền đình.

Sự đào thải qua thận của zalcitabin có thể giảm bởi các aminoglycosid.

Giảm calci huyết trầm trọng có thể xảy ra ở người bệnh điều trị với aminoglycosid và bisphosphonat.

Gentamicin ức chế hoạt tính của α -galactosidase, không nên sử dụng đồng thời với agalsidase alpha và agalsidase beta; vắc xin BCG, gali nitrat, vắc xin thương hàn.

Gentamicin dùng toàn thân có thể tăng tác dụng của các thuốc sau: Abobotulinumtoxin A, các dẫn xuất của bisphosphonat, carboplatin, colistimethat, cyclosporin, galium nitrat, onabotulinumtoxinA, rimabotulinumtoxinB.

Tác dụng của gentamicin có thể tăng lên bởi amphotericin B, capreomycin, cephalosporin, cisplatin, thuốc lợi tiểu quai, thuốc NSAID, vancomycin.

Tác dụng của gentamicin có thể giảm bởi các penicilin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 2 - 30 °C. Tránh để đông lạnh. Không dùng nếu dung dịch tiêm biến màu hoặc có tủa.

Tương kỵ

Aminoglycosid bị mất hoạt tính *in vitro* bởi nhiều loại penicilin và cephalosporin do tương tác với vòng beta-lactam; mức độ mất hoạt tính phụ thuộc vào nhiệt độ, nồng độ và thời gian tiếp xúc. Các aminoglycosid có độ ổn định khác nhau. Amikacin là chất vững bền nhất, tobramycin bị bắt hoạt nhẹ nhất, gentamicin có độ bắt hoạt trung gian.

Gentamicin tương kỵ với furosemid, heparin, natri bicarbonat và một vài dung dịch dinh dưỡng dùng ngoài đường tiêu hóa. Gentamicin có phản ứng với các chế phẩm có pH kiềm hoặc với các thuốc không ổn định ở pH acid.

Không được trộn lẫn gentamicin và các aminoglycosid với các thuốc khác trong cùng một bơm tiêm hoặc trong cùng một dịch truyền và không được tiêm chung cùng một đường tĩnh mạch. Khi các aminoglycosid được tiêm phối hợp với một beta-lactam thì phải tiêm ở những vị trí khác nhau.

Quá liều và xử trí

Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Thảm tách máu hoặc thảm tách phúc mạc để loại aminoglycosid ra khỏi máu của người bệnh suy thận.

Dùng các thuốc kháng cholinesterase, các muối calci, hoặc hô hấp nhân tạo để điều trị chẹn thần kinh cơ dẫn đến yếu cơ kéo dài và suy hô hấp hoặc liệt (ngừng thở) có thể xảy ra khi dùng hai hoặc nhiều aminoglycosid đồng thời.

Thông tin qui chế

Gentamicin 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

Carmize; Claben; Diabifar; Dowanine; Glibendarem 5;

Glidamont; Glihexal; Glilucol; Glimel; Glumeben; Glyburid; Glyclamic; Maninil 5; Plariche; Plariche; Xeltic.

GIẢI ĐỘC TỐ UỐN VÁN HẤP PHỤ (Vắc xin uốn ván hấp phụ)

Tên chung quốc tế: Vaccinum tetani adsorbatum (Tetanus toxoid, Tetanus vaccine).

Mã ATC: J07AM01.

Loại thuốc: Vắc xin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Hỗn dịch tiêm: Lọ 5Lf/0,5 ml hoặc 40 đơn vị quốc tế (IU)/0,5 ml. Các thành phần khác: Nhôm kali sulfat, natri mercurothiolat (chất bảo quản) và dung dịch natri clorid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Vắc xin uốn ván được điều chế bằng cách dùng formaldehyd để phân giải độc tố của vi khuẩn *Clostridium tetani*, sau đó được hấp phụ bởi tá dược chứa nhôm như nhôm kali sulfat. Môi trường để sản xuất giải độc tố không được có các chất có nguồn gốc từ ngựa hoặc người hoặc bất cứ một thành phần nào có thể gây các phản ứng dị ứng cho người.

Vắc xin uốn ván kích thích miễn dịch chủ động chống uốn ván bằng cách sản sinh kháng thể kháng độc tố có khả năng trung hòa ngoại độc tố *Clostridium tetani* lưu hành tự do trong huyết tương. Sau khi thực hiện xong lịch tiêm miễn dịch cơ bản bằng chế phẩm chứa giải độc tố uốn ván hấp phụ, nồng độ bảo vệ của kháng độc tố uốn ván có thể kéo dài khoảng 10 năm. Hai liều vắc xin tiêm cách nhau ít nhất 4 tuần có thể bảo vệ một phần uốn ván, nhưng một liều thì ít có hiệu quả. Nếu kháng thể có hàm lượng từ 0,1 đơn vị/ml trở lên khi định lượng bằng kỹ thuật ELISA thì được coi là có tác dụng phòng uốn ván. Tuy nhiên, hàm lượng kháng thể giảm dần theo thời gian và ở dưới mức có tác dụng bảo vệ ở hầu hết cá nhân sau 10 năm kể từ mũi tiêm cuối cùng, bởi vậy người ta khuyên cứ 10 năm nên tiêm nhắc lại 1 lần để duy trì hàm lượng kháng độc tố trong cơ thể. Khi một cá nhân đã từng được tiêm phòng vắc xin uốn ván đúng theo lịch tiêm chung mà bị thương có nguy cơ bị uốn ván thì cần tiến hành tiêm nhắc lại nếu như lần tiêm gần nhất cách đó đã quá 5 năm, trong trường hợp đó, không được tiêm mũi nhắc lại trong vòng 10 năm tiếp theo.

Giải độc tố uốn ván cũng có loại không hấp phụ nhưng tác dụng bảo vệ ngắn hơn loại hấp phụ và hiện nay không còn trên thị trường. Giải độc tố uốn ván hấp phụ được dùng để gây miễn dịch chủ động cho trẻ em từ 7 tuổi trở lên, thiếu niên và người lớn. Giải độc tố uốn ván hấp phụ còn được phối hợp với giải độc tố bạch hầu hấp phụ (DT) để gây miễn dịch cho trẻ em từ 6 tuần tuổi đến hết 6 tuổi; hoặc dùng cho người lớn, thiếu niên và trẻ em từ 7 tuổi trở lên (Td). Ngoài ra, giải độc tố uốn ván hấp phụ còn được phối hợp với giải độc tố bạch hầu hấp phụ và vắc xin ho gà vô té bào để dùng cho trẻ từ 6 tuần tuổi đến 6 tuổi (Dtap) hoặc để dùng cho người lớn, thiếu niên, trẻ em từ 7 tuổi trở lên (Tdap).

Chỉ định

Được dùng để gây miễn dịch chủ động phòng bệnh uốn ván cho trẻ em từ 7 tuổi trở lên, thiếu niên và người lớn.

Chống chỉ định

Có tiền sử dị ứng với vắc xin hay với bất cứ thành phần nào của chế phẩm, bao gồm cả thimerosal. Tránh dùng cho những người

đã từng xảy ra các dấu hiệu hay triệu chứng thần kinh sau lần tiêm trước.

Các dạng phối hợp chống chỉ định cho người mắc các bệnh lý thần kinh tiến triển như: Co giật ở trẻ còn bú, động kinh hoặc các bệnh lý tiến triển về não.

Đối với những người trước đây chưa hoàn thành đầy đủ 3 mũi cơ bản tiêm phòng uốn ván mà có chống chỉ định, khi bị thương có nguy cơ cao mắc uốn ván nên sử dụng miễn dịch thụ động chống uốn ván (globulin miễn dịch chống uốn ván).

Giảm tiêu cầu hoặc rối loạn chảy máu khác có chống chỉ định với tiêm bắp trừ khi việc tiêm là cần thiết hơn cả nguy cơ có các phản ứng không mong muốn.

Cần hoãn tiêm vắc xin phối hợp chứa giải độc tố bạch hầu hấp phụ khi đang xảy ra dịch bại liệt.

Thận trọng

Không được tiêm vào mạch máu. Không dùng vắc xin để điều trị nhiễm trùng uốn ván. Những người bị suy giảm miễn dịch thì đáp ứng sinh kháng thể sẽ bị giảm, tuy nhiên vẫn có thể tiêm vắc xin cho người bị nhiễm HIV có hoặc không có các triệu chứng lâm sàng.

Nên hoãn 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.

Thận trọng với những người có tiền sử dị ứng, epinephrin 1 : 1000, các thuốc và thiết bị khác cần thiết phải có sẵn để xử lý các trường hợp sốc phản vệ xảy ra. Không tiêm các mũi nhắc lại thường xuyên hơn khuyến cáo (sau mỗi 10 năm) đặc biệt ở những người có cơ địa dị ứng đã trải qua các phản ứng quá mẫn (Arthus-type) hoặc sốt trên 39,4 °C sau khi tiêm giải độc tố uốn ván hấp phụ. Đối với những người có tiền sử dị ứng trên, kể cả trong trường hợp dự phòng uốn ván sau khi bị thương cũng không nên tiêm mũi miễn dịch tăng cường khẩn cấp do các cá nhân này có nồng độ kháng thể cao trong huyết tương. Đối với trẻ nhỏ có tiền sử rối loạn hệ thần kinh trung ương nên hoãn dùng vắc xin cho đến khi trẻ lớn hơn 1 tuổi; đối với người cao tuổi, hiệu giá kháng thể có thể không tăng cao sau khi tiêm vắc xin.

Bao bì đóng gói giải độc tố uốn ván có thể có chứa mù cao su tự nhiên, có thể gây mẩn cảm ở một số cá nhân. Do đó cần thận trọng khi sử dụng các sản phẩm này cho những người có tiền sử dị ứng với nhựa, mù cây.

Đối với những người có tiền sử mắc hội chứng Guillain-Barré (viêm đa dây thần kinh) trong vòng 6 tháng sau khi tiêm vắc xin chứa giải độc tố uốn ván hấp phụ, cần thận trọng đánh giá giữa lợi ích và nguy cơ của việc tiêm các liều vắc xin tiếp theo. Trong chẩn đoán phân biệt bệnh viêm đa dây thần kinh xuất hiện sau khi tiêm giải độc tố uốn ván hấp phụ, nhà sản xuất thông báo rằng có thể coi độc tố uốn ván là một nguyên nhân gây bệnh.

Có thể tiêm bắp vắc xin trong trường hợp các bác sĩ nắm rõ nguy cơ chảy máu ở bệnh nhân mắc các rối loạn chảy máu hoặc đang dùng liệu pháp chống đông và quyết định sử dụng vắc xin với độ an toàn hợp lý. Trong trường hợp này, sử dụng kim tiêm cỡ 23 và án chặt vào vị trí tiêm trong 2 phút hoặc lâu hơn. Với những bệnh nhân đang điều trị rối loạn đông máu, vắc xin nên được tiêm không lâu sau khi dùng liều điều trị hàng ngày.

Không dùng dạng đơn giá cho trẻ em dưới 7 tuổi. Các dạng phối hợp như vắc xin bạch hầu - ho gà - uốn ván hay bạch hầu - uốn ván tồn tại dưới dạng phù hợp theo lứa tuổi, bởi vậy cần chú ý sử dụng chế phẩm phù hợp với độ tuổi nhằm tránh các tác dụng không

mong muốn.

Thời kỳ mang thai

Vắc xin uốn ván không chống chỉ định với người mang thai nhưng chỉ nên dùng khi thực sự cần thiết. Có chỉ định tiêm phòng uốn ván cho phụ nữ có thai từ tuần 24 đến tuần 36 thai kỳ theo chương trình tiêm chủng mở rộng quốc gia. Với phụ nữ mang thai không rõ tiền sử tiêm phòng uốn ván, xét nghiệm huyết thanh xác định hàm lượng kháng thể nên được làm trước khi quyết định tiêm vắc xin (hàm lượng kháng thể phải đạt ít nhất 0,1 đơn vị/ml). Nếu chưa được tiêm phòng vắc xin hoặc có hàm lượng kháng thể ít hơn 0,1 đơn vị/ml, hai liều vắc xin chứa giải độc tố uốn ván hấp phụ ít nhất 4 - 6 tuần trước khi kích thích sinh kháng thể sẽ bảo vệ mẹ và qua nhau thai bảo vệ trẻ sơ sinh chống uốn ván.

Thời kỳ cho con bú

Hiện nay không có dẫn liệu về việc dùng vắc xin cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Đau nhẹ đền vừa, ban đỏ, sưng tấy, phù tại vị trí tiêm. Tại nơi tiêm loại vắc xin hấp phụ có thể sờ thấy một cục nhỏ nổi lên và tồn tại trong một vài tuần.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Áp xe vô khuẩn, teo cơ; phản ứng quá mẫn (Arthus-type) tại vị trí tiêm bao gồm: Đau, sưng, ban đỏ, phù mạch, xuất huyết, hoại tử thường xuất hiện sau 2 - 12 giờ. Một vài trường hợp sưng đau có thể kéo từ vai đến khuỷu tay. Các phản ứng này thường gặp nhất ở những người đã tiêm nhiều mũi miễn dịch tăng cường và thường mất đi, không để lại di chứng. Với những người đã có phản ứng này, không nên tiêm thêm bất cứ mũi khẩn cấp nào trong vòng 10 năm kể từ mũi trước.

Phản ứng toàn thân như sốt, mệt mỏi, khó chịu, đau khớp, buồn nôn, nôn, ban đỏ, phát ban, nổi hạch, nhịp tim nhanh, chóng mặt, hạ huyết áp. Các phản ứng này thường tự hết và có thể kiểm soát bằng điều trị triệu chứng. Đã có tai biến chết người do sốc phản vệ. Một vài rối loạn thần kinh liên quan đến tiêm giải độc tố uốn ván hấp phụ cũng được báo cáo như: Tồn thương ốc tai, bệnh thoái hóa myelin hệ thần kinh trung ương, các bệnh thần kinh ngoại vi, hội chứng Guillain-Barré, rối loạn điện não đồ. Tuy nhiên, không có bằng chứng chỉ ra mối liên hệ giữa độc tố uốn ván và các bệnh thần kinh.

Liều lượng và cách dùng giải độc tố uốn ván hấp phụ đơn giá *Cách dùng:*

Chỉ tiêm bắp sâu vào cơ delta, kim đâm thẳng góc với da ở người lớn, thiếu niên và trẻ em từ 7 tuổi trở lên. Tránh tiêm mông, khi tiêm nên ngồi hoặc nằm để tránh ngất do phản xạ thần kinh đối giao chủ.

Khi có chỉ định tiêm globulin miễn dịch uốn ván (TIG) có thể tiêm đồng thời nhưng với bom tiêm khác và vị trí tiêm khác.

Liều lượng:

Mỗi liều 0,5 ml chứa 5Lf (đơn vị lên bông) hay 40 IU (đơn vị quốc tế) giải độc tố uốn ván hấp phụ.

Miễn dịch cơ bản và liều tăng cường:

Miễn dịch cơ bản cho người lớn, thiếu niên và trẻ em trên 7 tuổi khi có chỉ định dùng giải độc tố uốn ván hấp phụ đơn giá (nghĩa là khi kháng nguyên bạch hầu và/hoặc ho gà chống chỉ định hoặc không nên dùng): Khuyến cáo dùng 3 liều; liều thứ hai cách liều thứ nhất 4 - 8 tuần, liều thứ ba cho 6 - 12 tháng sau liều thứ hai.

Nếu lịch trình gây miễn dịch được khuyến cáo bị gián đoạn, bắt

luận khoáng cách nào giữa các liều cũn không ảnh hưởng đến miễn dịch cuối cùng đạt được, không cần phải tiêm thêm liều hoặc tiêm lại từ đầu.

Để duy trì miễn dịch uốn ván hiệu quả, tiêm một liều tăng cường 0,5 ml vắc xin Td đối với người lớn hoặc vắc xin giải độc tố uốn ván hấp phụ cách nhau 10 năm/lần.

Tiêm tăng cường sau chấn thương (phòng uốn ván sau phơi nhiễm): có thể phải tiêm một liều cấp cứu chế phẩm chứa giải độc tố uốn ván cùng hoặc không cùng một liều TIG. Chỉ dùng giải độc tố uốn ván đơn giá khi các chế phẩm phối hợp cố định chứa kháng nguyên bạch hầu và ho gà có chống chỉ định hoặc không sẵn có. Phải xử lý vết thương cẩn thận và phân loại vết thương sạch, ít khả năng bị uốn ván và vết thương bẩn, nhiều khả năng bị uốn ván; phải dựa vào bệnh sử tiêm phòng uốn ván.

Hướng dẫn phòng uốn ván trong xử trí vết thương thông thường.

Tiền sử tiêm phòng	Vết thương sạch nhỏ		Tất cả các vết thương khác	
	Tdap hoặc Td	TIG	Tdap hoặc Td	TIG
Không rõ hoặc ít hơn 3 liều	Có	Không	Có	Có
≥ 3 liều	Không ⁽¹⁾	Không	Không ⁽²⁾	Không

Ghi chú: Không⁽¹⁾: Có, nếu > 10 năm kể từ liều cuối cùng.

Không⁽²⁾: Có, nếu > 5 năm kể từ liều cuối cùng (tiêm tăng cường quá nhiều so với khuyến cáo không cần thiết và có thể gây tai biến).

Các dạng chế phẩm phối hợp: TD, Td, Tdap, Tdap: Theo chương trình tiêm chủng quốc gia mở rộng.

Tương tác thuốc

Giải độc tố uốn ván hấp phụ có thể dùng đồng thời, hay tại bất cứ thời điểm nào trước hoặc sau khi tiêm globulin miễn dịch như: Globulin miễn dịch IM, IV, globulin miễn dịch chống viêm gan B HBIG, chống dại RIG, chống uốn ván TIG, chống thủy đậu VZIG. Tuy nhiên, phải tiêm ở các vị trí khác nhau, sử dụng kim tiêm khác nhau để tránh sự trung hòa độc tố.

Khi sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch hoặc liều pháp tia xạ, cơ chế phòng vệ bình thường bị ức chế và đáp ứng tạo kháng thể của người bệnh với vắc xin uốn ván có thể giảm. 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 liều pháp ức chế miễn dịch vẫn có đáp ứng sinh kháng thể đầy đủ với giải độc tố uốn ván hấp phụ, các trẻ này có thể sử dụng vắc xin với liều thường dùng và khoảng cách dùng như khuyến cáo. Nếu phải ngừng một thời gian ngắn liều pháp ức chế miễn dịch, thì thường phải hoãn lại việc tiêm chủng vắc xin uốn ván một tháng kể từ khi ngừng dùng các thuốc ức chế miễn dịch.

Tiêm đồng thời giải độc tố uốn ván hấp phụ với các vắc xin khác phù hợp với độ tuổi như vắc xin virus sống, vắc xin độc tố, vắc xin bất hoạt hoặc vắc xin tái tổ hợp không ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch hoặc gây ra các phản ứng bất lợi; ví dụ như: vắc xin bạch hầu, ho gà, uốn ván, vắc xin chống *Haemophilus influenzae* Hib, viêm gan A, B, thủy đậu, sởi, quai bị, rubella, viêm màng não, bại liệt. Trừ khi dạng phối hợp phù hợp của các vắc xin này đã được sử dụng, nên tiêm các vắc xin này ở các vị trí khác nhau, không sử

dụng cùng một bơm kim tiêm.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ từ 2 - 8 °C. Không được để đông băng. Tránh ánh sáng.

Thông tin qui chế

Vắc xin uốn ván có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

GLIBENCLAMID

Tên chung quốc tế: Glibenclamide.

Mã ATC: A10BB01.

Loại thuốc: Thuốc chống đái tháo đường nhóm sulfonylurê.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 1,25 mg, 2,5 mg và 5 mg.

Viên nén dạng vi hạt: 1,5 mg, 3 mg, 6 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Glibenclamid (ở Mỹ còn gọi là glyburid) là một sulfonylurê chống đái tháo đường dùng đường uống. Thuốc làm giảm nồng độ glucose huyết ở người đái tháo đường typ 2 và người không bị đái tháo đường. Tuy các thuốc sulfonylurê có tác dụng giảm glucose huyết nói chung giống nhau, nhưng có thể khác nhau về mức độ tác dụng đặc hiệu và các tác dụng này có thể thay đổi tùy theo thời gian điều trị. Cùng một lượng dùng, glibenclamid là một trong những thuốc sulfonylurê chống đái tháo đường mạnh nhất, một liều glibenclamid 5 mg tác dụng tương đương xấp xỉ 500 - 750 mg acetohexamid, 250 - 375 mg clorpropamid hoặc tolazamid, 5 - 10 mg glipizid, hoặc 1 - 1,5 g tolbutamid. Cơ chế chính xác làm giảm glucose huyết của sulfonylurê chống đái tháo đường chưa được biết đầy đủ, làm giảm glucose huyết chủ yếu là do kích thích các tế bào beta của tuyến tụy tăng tiết insulin nội sinh. Nếu không còn tế bào beta tuyến tụy hoạt động, glibenclamid mất tác dụng. Ngoài ra, khi điều trị ngắn ngày, glucose huyết giảm còn do thuốc làm giảm lưu lượng glucose của gan vào máu và làm tăng tác dụng insulin đối với các tế bào đích ngoại biên.

Khi điều trị glibenclamid kéo dài, cơ chế tác dụng chưa được biết đầy đủ. Dung nạp glucose vẫn tiếp tục được cải thiện do glibenclamid, tuy nồng độ insulin nội sinh giảm dần xuống mức như trước khi điều trị. Các tác dụng ngoài tuy tỏ ra đóng góp một phần đáng kể làm giảm glucose huyết. Nhiều tác dụng ngoài tuy đã được nghiên cứu nhưng tác dụng chính là gan giảm tạo glucose và tăng tính nhạy cảm của các tế bào đích ngoại biên đối với insulin.

Dược động học

Glibenclamid được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Thức ăn không ảnh hưởng đến tốc độ và mức độ hấp thu của thuốc. Thời gian xuất hiện tác dụng là 45 - 60 phút và đạt mức tối đa trong vòng 1,5 - 3 giờ. Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 4 giờ, hoặc 2 - 3 giờ khi dùng ở dạng vi hạt. Thời gian tác dụng kéo dài 16 - 24 giờ, hoặc 12 - 24 giờ nếu dùng ở dạng vi hạt. Ở người đái tháo đường lúc no, tác dụng giảm glucose huyết khi uống một liều đơn glibenclamid buổi sáng kéo dài có thể tới 24 giờ. Có một vài chứng cứ cho thấy nồng độ glibenclamid trong huyết tương cần đạt được khoảng 30 - 50 nanogam/ml để làm giảm glucose huyết. Glibenclamid liên kết nhiều (90 - 99%) với protein huyết tương, đặc biệt là albumin. Glibenclamid được bào chế dưới dạng vi hạt có sinh khả dụng tốt. Glibenclamid chuyển hóa hoàn toàn ở gan, chất chuyển hóa chủ yếu cũng có tác dụng

hα glucose huyết yếu. Thể tích phân bố của glibenclamid khoảng 0,125 lít/kg. Nửa đời của glibenclamid trung bình 1,4-1,8 giờ (khoảng 0,7 - 3 giờ), và có thể kéo dài ở người suy gan hoặc suy thận. Thải trừ 30 - 50% liều qua nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa trong 24 giờ đầu, 50% qua mật rồi vào phân. Thuốc không thâm phân được.

Chỉ định

Được chỉ định dùng cùng với chế độ ăn uống và luyện tập để điều trị đái tháo đường không phụ thuộc insulin (typ 2), khi không giải quyết được bằng chế độ ăn uống và luyện tập.

Chống chỉ định

Đái tháo đường phụ thuộc insulin (typ 1).

Đái tháo đường có biến chứng: Nhiễm toan, tăng thể ceton, hôn mê.

Đái tháo đường khi có stress (thí dụ sốt cao, chấn thương nặng, nhiễm khuẩn nặng). Tạm thời ngừng glibenclamid, thay bằng insulin.

Tồn thương nặng gan hoặc thận, thiếu dinh dưỡng nặng.

Các đợt diễn biến cấp của bệnh mạn tính.

Đái tháo đường typ 2 cho người dưới 18 tuổi.

Quá mẫn với glibenclamid, với bất cứ thành phần nào trong thuốc hoặc với các sulfonamid khác. Phụ nữ mang thai hoặc cho con bú.

Thận trọng

Cần thận trọng khi dùng glibenclamid vì có khả năng gây hạ glucose huyết rất nặng cũng như các sulfonylurê khác. Hạ glucose huyết có nhiều khả năng xảy ra khi ăn ít, tập luyện quá sức, kéo dài, hoặc khi uống rượu, hoặc khi dùng phối hợp thêm một thuốc làm giảm glucose huyết khác. Hạ glucose huyết cũng dễ xảy ra ở người cao tuổi, suy nhược, suy thận hoặc suy gan.

Glibenclamid có thể làm tăng cân, có thể do làm tăng tiết insulin (như vậy có thể làm tăng sức thèm ăn. Cần chú ý đến chế độ ăn).

Phải theo dõi đều đặn lâm sàng và xét nghiệm, gồm có định lượng glucose trong nước tiểu và máu lúc đói, để xác định liều tối thiểu có hiệu quả hoặc điều trị bị thất bại ngay từ đầu (dùng liều tối đa mà vẫn không giảm được glucose huyết) hoặc thất bại thứ phát (không kiểm soát được tăng glucose huyết sau một thời gian điều trị có hiệu quả).

Phải thận trọng dùng glibenclamid cho người thiếu hụt G6PD vì có nguy cơ làm tan hồng cầu (thiếu máu huyết tán) do sulfonylurê.

Thận trọng khi dùng glibenclamid vì có mẫn cảm chéo giữa các sulfonylurê, sulfonamid.

Thời kỳ mang thai

Sulfonylurê có thể qua nhau thai và gây hạ glucose huyết ở trẻ sơ sinh. Do vậy, với người mang thai, phải thay glibenclamid bằng insulin.

Thời kỳ cho con bú

Mặc dù chưa biết glibenclamid có vào được sữa mẹ hay không, nhưng một vài thuốc đái tháo đường nhóm sulfonylurê khác đã thấy trong sữa. Do lo ngại hạ đường huyết nghiêm trọng ở trẻ bú mẹ nên không dùng glibenclamid cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khoảng 2% người bệnh điều trị bằng glibenclamid có thể hiện ADR.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, táo bón.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Nội tiết: Hạ glucose huyết.

Da: Ban da, mày đay, ngứa.

Hiem gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Mất bạch cầu hạt, giảm huyết cầu toàn thể, giảm tiểu cầu.

Tuần hoàn: Viêm mạch dị ứng.

Da: Mẫn cảm với ánh sáng.

Gan: Vàng da do viêm gan và/hoặc do ứ mật.

Mắt: Tổn thương thị giác tạm thời.

Vì nồng độ glucose huyết thay đổi sau khi bắt đầu điều trị bằng glibenclamid, nên người bệnh có thể có một giai đoạn giảm thị lực tạm thời.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng, hoặc tổn thương hệ tim mạch, hoặc khi điều trị bằng corticosteroid hoặc khi phẫu thuật, cần chuyển tạm thời sang dùng insulin.

Người bệnh cần được thông báo về nguy cơ hạ glucose huyết nếu ăn uống không đủ, hoặc bỏ bữa mà vẫn dùng thuốc. Khi đó cần giảm liều. Nếu hạ glucose huyết tiến triển kéo dài, phải đến bệnh viện để bác sĩ theo dõi.

Việc điều trị đái tháo đường cần được kiểm tra đều đặn. Trước khi đạt được mức glucose huyết tối ưu, hoặc khi thay đổi chế phẩm chống đái tháo đường, hoặc khi dùng thuốc không đều đặn thì sự tinh táo nhanh nhẹn và khả năng phản ứng của người bệnh có thể bị ảnh hưởng đến mức làm cho người bệnh không đối phó được kịp thời khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc uống, viên thông thường và viên vi hạt không tương đương về mặt sinh học, liều lượng phải điều chỉnh khi chuyển dùng từ viên này sang viên kia.

Thuốc thường uống 1 liều duy nhất vào buổi sáng (bữa sáng) hoặc bữa chính đầu tiên hoặc 30 phút trước khi ăn sáng. Nếu liều uống > 6 mg/ngày nên chia làm 2 lần uống.

Ít nhất hàng năm phải ngừng glibenclamid một lần để đánh giá xem thuốc còn hiệu quả không. Nếu thuốc hết hiệu quả trong thời gian điều trị duy trì, phải ngừng thuốc này.

Mục đích điều trị: Giữ nồng độ glucose trong huyết tương trước khi ăn (lúc đói) khoảng 70 - 130 mg/dl và cao nhất sau khi ăn (1 - 2 giờ sau khi bắt đầu bữa ăn) dưới 180 mg/dl và nồng độ HbA_{1c} < 7%.

Liều dùng:

Người lớn, uống:

Người bệnh chưa điều trị bao giờ: Viên nén thông thường: Liều đầu tiên thông thường: 2,5 - 5 mg/ngày.

Người cao tuổi, suy nhược, suy dinh dưỡng, suy thận hoặc suy gan: 1,25 mg/ngày.

Điều chỉnh liều tùy theo dung nạp thuốc và đáp ứng điều trị; mỗi lần tăng không được vượt quá 2,5 mg/ngày cách nhau 1 tuần.

Liều duy trì: 1,25 - 20 mg/ngày. Liều tối đa 20 mg/ngày. Liều > 10 mg/ngày phải chia 2 lần/ngày. Viên dạng vi hạt: Liều đầu tiên: 1,5 - 3 mg/ngày. Đối với người dễ bị hạ glucose huyết: Bắt đầu từ 0,75 mg/ngày; tăng mỗi lần không quá 1,5 mg/ngày cách nhau 1 tuần. Liều duy trì 0,75 - 12 mg/ngày. Liều tối đa: 12 mg/ngày. Liều > 6 mg/ngày phải chia 2 lần/ngày.

Người bệnh chuyển từ các thuốc chống đái tháo đường khác sang dùng glibenclamid. Nói chung, không cần giai đoạn chuyển tiếp; thuốc chống đái tháo đường đang dùng có thể ngừng ngay và cho glibenclamid liều ban đầu 2,5 - 5 mg/ngày. Không được vượt quá 5 mg/ngày. Đối với clorpropamid, do nửa đời thải trừ kéo dài, để tránh biến chứng hạ glucose huyết, có thể nghỉ thuốc 2 - 3 ngày trước khi cho glibenclamid hoặc phải giám sát hạ glucose huyết trong 2 tuần đầu chuyển thuốc.

Người bệnh chuyển từ insulin sang dùng glibenclamid: Liều đầu tiên phụ thuộc vào liều insulin đã dùng trước kia, theo bảng sau:

Liều insulin đã dùng hàng ngày trước đây (đơn vị)	Liều glibenclamid đầu tiên (mg, dạng bình thường)	Liều glibenclamid đầu tiên (mg, dạng vi tinh thể)	Thay đổi liều insulin (sau khi dùng glibenclamid)
< 20	2,5 - 5	1,5 - 3	Không tiếp tục dùng
20 - 40	5	3	Không tiếp tục dùng
> 40	5 (tăng từng 1,25 - 2,5 mg sau mỗi 2 - 10 ngày)	3 (tăng từng 0,75 - 1,5 mg sau mỗi 2 - 10 ngày)	Giảm liều insulin đến 50% (giảm liều insulin cùng với tăng liều gliben- clamid)

Tương tác thuốc

Thuốc nên tránh dùng với bosentan vì có thể gây tăng tác dụng của bosentan và giảm tác dụng của glibenclamid.

Các thuốc làm tăng tác dụng hạ glucose huyết của glibenclamid: Các sulfonamid, salicylat, phenylbutazon, các thuốc chống viêm không steroid, fluoroquinolon, các dẫn chất cumarin, các thuốc chẹn beta, các chất ức chế monoaminoxydase, cimetidin, ranitidin, perhexilin, cloramphenicol, clofibrat và fenofibrat, sulfinpyrazon, probenecid, pentoxifylin, cyclophosphamid, azapropazon, các tetracyclin, các chất ức chế men chuyển đổi angiotensin, rượu, fluconazol, miconazol, ciprofloxacin, enoxacin, thuốc chống trầm cảm 3 vòng, kháng sinh nhóm quinolon, clarithromycin.

Các thuốc làm giảm tác dụng hạ glucose huyết của glibenclamid: Các thuốc lợi tiểu thiazid, furosemid, acid ethacrylic, các thuốc uống tránh thai có estrogen/gestagen, các dẫn chất phenothiazin, acid nicotinic, các thuốc cường giao cảm, các hormon giáp trạng và các corticosteroid, phentyoin, thuốc chẹn calci, rifampicin, isoniazid. Tác dụng hạ glucose huyết cũng có thể bị ảnh hưởng khi phối hợp với các thuốc điều trị lao. Glucose huyết tăng khi phối hợp glibenclamid với salbutamol, hoặc terbutalin (tiêm tĩnh mạch).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng. Tránh ánh sáng và ẩm.

Quá liều và xử trí

Nhiễm độc cấp glibenclamid có thể do uống quá liều hoặc do cố ý (tự tử) hay do bất cẩn (uống nhầm). Có người lớn uống liều trên 200 mg nhưng không bị tử vong, ngược lại có người chỉ dùng liều 2,5 - 5 mg đã bị hạ glucose huyết nặng và tử vong.

Triệu chứng: Triệu chứng nhiễm độc cấp glibenclamid là hạ glucose huyết gây nhức đầu, kích thích, bồn chồn, mồ hôi ra nhiều, mất ngủ, run rẩy, rối loạn hành vi và kém tinh táo, nhanh nhẹn; có thể rất nặng gây mất ý thức, co giật, hôn mê và tử vong. Hạ glucose huyết thường không kéo dài, nhưng trong một số trường hợp, có thể mất ý thức kéo dài tới 3 - 5 ngày (thường gặp ở người cao tuổi). Hạ glucose huyết kéo dài ngay cả khi đã được truyền tĩnh mạch dextran; trường hợp nặng thường xảy ra ở người suy thận và/hoặc suy gan.

Xử trí: Chủ yếu là cho glucose và điều trị hỗ trợ. Người bệnh cần phải được giám sát chặt cho tới khi chắc chắn hồi phục hoàn toàn. Phải theo dõi ít nhất 24 - 72 giờ sau khi tính vì hạ glucose huyết có thể tái lại sau khi đã tính.

Nếu người bệnh bị hạ glucose huyết nhẹ (chưa mất ý thức, không có biểu hiện thần kinh): Tích cực cho uống glucose, ăn đường (khoảng 20 - 30 g) và báo ngay cho thầy thuốc biết. Có thể

ăn thêm đường sau 15 phút nếu thấy cần thiết, điều chỉnh liều glibenclamid và chế độ ăn, luyện tập.

Nếu hạ glucose huyết nặng (hôn mê, co giật hoặc các biểu hiện thần kinh khác): Phải cho nhập viện ngay, điều trị cấp cứu. Cho tiêm tĩnh mạch nhanh dung dịch tiêm dextrose 50% (50 ml), tiếp theo cho truyền tĩnh mạch ngay dung dịch dextrose 10% với tốc độ truyền sao cho duy trì nồng độ glucose trong huyết tương trên 100 mg/dl. Có khi cần phải tiêm tĩnh mạch thêm glucagon và/hoặc corticosteroid cách 3 giờ/lần, lấy máu để theo dõi glucose huyết trong 24 giờ đầu. Cần chú ý tránh làm tăng glucose huyết quá mức. Nếu có co giật, dùng thuốc chống co giật.

In vitro, than hoạt hấp thụ được glibenclamid.

Thông tin qui chế

Glibenclamid 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

Carmize; Claben; Diabifar; Dowanine; Glibendarem 5; Glidamont; Glihexal; Glilucol; Glimel; Glumeben; Glumidtab; Glyburid; Glyclamic; Maninil; Plariche; Xeltic.

GLICLAZID

Tên chung quốc tế: Gliclazide.

Mã ATC: A10BB09.

Loại thuốc: Thuốc chống đái tháo đường, dẫn chất sulfonylurê.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 40 mg, 80 mg.

Viên nén giải phóng kéo dài: 30 mg, 60 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Gliclazid là một thuốc chống đái tháo đường typ 2 (không phụ thuộc insulin), nhóm sulfonylurê, dạng uống. Tác dụng chủ yếu của gliclazid là kích thích tế bào tuyến tụy giải phóng insulin, vì vậy thuốc chỉ có tác dụng khi tụy của người bệnh còn hoạt động (còn khả năng sản xuất insulin). Gliclazid thường được chỉ định kết hợp với chế độ ăn, luyện tập thể lực. Gliclazid được dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc hạ glucose huyết khác như metformin, insulin.

Dược động học

Gliclazid dễ dàng hấp thu qua đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương đạt sau khi uống khoảng 2 - 4 giờ. Thức ăn không làm thay đổi tốc độ và mức độ hấp thu. Thuốc gắn mạnh với protein huyết tương (85 - 95%). Thời gian tác dụng kéo dài 12 giờ hoặc hơn. Gliclazid được chuyển hóa chủ yếu ở gan thành những sản phẩm không còn hoạt tính. Thuốc chưa biến đổi và các chất chuyển hóa đào thải chủ yếu qua nước tiểu (60 - 70%), khoảng 10 - 20% qua phân ở dạng chuyển hóa. Nửa đời thải trừ của gliclazid khoảng 10 - 12 giờ.

Chỉ định

Đái tháo đường không phụ thuộc insulin (typ 2) ở người lớn khi không còn kiểm soát được glucose huyết bằng chế độ ăn, luyện tập thể lực và giảm cân.

Chống chỉ định

Đái tháo đường phụ thuộc insulin (typ 1).

Hôn mê hoặc tiền hôn mê do đái tháo đường, nhiễm toan keton do đái tháo đường.

Nhiễm khuẩn nặng, chấn thương nặng, phẫu thuật lớn.

Suy gan hoặc suy thận nặng (trong những trường hợp này khuyến

cáo dùng insulin).

Có tiền sử dị ứng với gliclazid hoặc với một thành phần của chế phẩm hoặc với các sulfonylurê khác hoặc với các sulfamid.

Điều trị phối hợp miconazol (xem mục Tương tác).

Phụ nữ có thai, phụ nữ đang cho con bú.

Thận trọng

Người bệnh cần được hướng dẫn đầy đủ về bản chất của đái tháo đường và cần phải làm gì để phòng tránh và phát hiện các biến chứng. Gliclazid cũng như các sulfonylurê khác có thể gây hạ glucose huyết (lượng glucose trong máu hạ xuống dưới 60 mg/dl tương đương 3,5 mmol/lit). Hạ glucose huyết có thể xảy ra khi dùng thuốc quá liều, ăn uống không đầy đủ, thất thường, bỏ bữa, luyện tập nặng nhọc kéo dài, uống rượu... Hạ glucose huyết thường xảy ra phổ biến hơn ở người cao tuổi, người suy thận, suy gan. Khi bị hạ glucose huyết, cần tiến hành nhu trong mục Quá liều và xử trí. Người bệnh đang ổn định với chế độ điều trị bằng gliclazid có thể trở nên không kiểm soát được glucose huyết khi bị stress (chấn thương, phẫu thuật, nhiễm khuẩn, sốt cao). Trong những trường hợp này, có thể cần phải dùng insulin, phối hợp với gliclazid hoặc dùng đơn độc insulin thay cho gliclazid.

Người thiếu hụt enzym glucose 6 phosphat dehydrogenase (G6PD).

Thời kỳ mang thai

Không dùng gliclazid.

Người đang dùng gliclazid mà có thai, phải báo ngay cho thầy thuốc để chuyển sang dùng insulin.

Thời kỳ cho con bú

Không nên dùng gliclazid cũng như các sulfonylurê khác trong thời kỳ cho con bú vì hạ glucose huyết có thể xảy ra ở trẻ nhỏ. Nếu bắt buộc phải dùng gliclazid thi phải ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp: ADR > 1/100

TKTW: Đau đầu.

Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa, buồn nôn.

Da: Phát ban.

Ít gặp: 1/1 000 < ADR < 1/100

Rối loạn máu (thường hồi phục): Giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, thiếu máu.

Da: Phản ứng da, niêm mạc.

Hiếm gặp: ADR < 1/1 000

TKTW: Trạng thái lơ mơ, vã mồ hôi.

Tim mạch: Tăng tần số tim.

Da: Tái xanh.

Tiêu hóa: Nôn, đói còn cào.

Liều lượng và cách dùng

Liều gliclazid phải phù hợp với từng trường hợp cụ thể và phải dựa vào nồng độ glucose huyết của người bệnh. Với dạng viên nén thông thường, liều khởi đầu thường là 40 - 80 mg uống một lần vào lúc ăn sáng rồi tăng dần nếu cần, lên tối đa là 320 mg/ngày. Liều vượt quá 160 mg/ngày, phải chia làm 2 lần. Nếu liều hôm trước quên không uống, không bao giờ được uống tăng liều để bù. Trường hợp dùng dạng viên nén giải phóng kéo dài (Biệt dược: Diamicron MR 30 mg) thì một viên giải phóng kéo dài 30 mg tương đương với một viên nén 80 mg thông thường. Liều khởi đầu của viên Diamicron MR 30 mg là 30 mg mỗi ngày (1 viên). Nếu việc kiểm soát glucose huyết đã đạt thì có thể coi đó là liều duy trì. Nếu việc kiểm soát glucose huyết chưa đạt, thi có thể tăng dần liều lên là 60 mg (2 viên), 90 mg (3 viên), 120 mg (4 viên)/ngày theo từng nấc, cách nhau tối thiểu 1 tháng một lần, trừ những người bệnh mà glucose huyết không có đáp ứng giảm sau 2 tuần điều trị.

Trường hợp đó, có thể tăng liều ngay sau tuần điều trị thứ 2. Liều tối đa của Diamicron MR 30 mg là 120 mg (4 viên) mỗi ngày. Các viên Diamicron MR 30 mg phải nuốt cả viên, không nhai.

Gliclazid có thể phối hợp với metformin hoặc với các chất ức chế α -glucosidase (thí dụ acarbose) hoặc với insulin. Khi điều trị phối hợp với insulin, cần có sự giám sát của thầy thuốc.

Mục tiêu điều trị đái tháo đường tùy thuộc vào từng đối tượng. Nhìn chung là giảm glucose huyết lúc đói xuống dưới 7 mmol/lít, glucose huyết sau ăn xuống dưới 10 mmol/lít và glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) xuống dưới 7% (ở người bình thường là 4 - 6%). HbA_{1c} -glycated hemoglobin là một dạng của hemoglobin, là chỉ số xác định mức đường huyết trung bình trong cơ thể và vì thế HbA_{1c} được xem là chỉ số phản ánh tình trạng glucose máu trong 2 - 3 tháng gần đây. HbA_{1c} rất có giá trị trong việc theo dõi, đánh giá hiệu quả của điều trị và 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 (bệnh lý thận kinh, bệnh lý võng mạc, bệnh lý thận). Biến chứng mạch máu nhỏ trong bệnh đái tháo đường là nguyên nhân chính của mù lòa và suy thận. Sau khi điều trị và dò liều, cứ khoảng 3 tháng một lần cần xác định HbA_{1c} để đánh giá đáp ứng của người bệnh và điều trị.

Tương tác thuốc

Sự phối hợp với một số thuốc có thể làm tăng hoặc giảm tác dụng của gliclazid.

Tăng tác dụng hạ glucose huyết: Có thể xảy ra tình trạng hạ glucose huyết quá mức khi gliclazid được dùng cùng với các thuốc sau:

Miconazol (dùng đường toàn thân và gel bôi miệng): Không được dùng miconazol khi người bệnh đang được điều trị bằng gliclazid: Tác dụng hạ glucose huyết tăng có thể dẫn đến xuất hiện các biểu hiện hạ glucose huyết nặng, thậm chí hôn mê.

Phenylbutazon, rượu, các đồ uống có rượu, các thuốc chứa rượu: Không nên phối hợp.

Các thuốc chống đái tháo đường khác (insulin, acarbose, biguanid), các thuốc chẹn beta, fluconazol, các chất ức chế enzym chuyên (captopril, enalapril), các chất đối kháng thụ thể H_2 , các IMAO, sulfonamid và các thuốc chống viêm không steroid (NSAID): Cần thận trọng khi dùng phối hợp.

Giảm tác dụng hạ glucose huyết: Vì vậy có thể làm tăng glucose huyết.

Danazol: Có tác dụng gây đái tháo đường, không nên dùng khi đang điều trị bằng gliclazid. Nếu không thể tránh được phối hợp này, thì phải thông báo trước cho người bệnh và tăng cường kiểm tra glucose huyết. Có thể điều chỉnh liều của thuốc chữa đái tháo đường trong thời gian điều trị danazol và sau khi ngừng thuốc này. Clorpromazin (thuốc an thần kinh) liều cao (trên 100 mg mỗi ngày): Tăng glucose huyết (giảm giải phóng insulin). Thông báo cho người bệnh và tăng cường kiểm tra glucose huyết. Nếu cần, điều chỉnh liều của thuốc chống đái tháo đường trong thời gian điều trị thuốc an thần kinh và sau khi ngừng thuốc này.

Các glucocorticoid (đường toàn thân và tại chỗ trong khớp, bôi trên da và thực trực tràng) và tetracosactid: Tăng glucose huyết (do giảm dung nạp glucose bởi các corticoid). Thông báo cho người bệnh và tăng cường kiểm tra glucose huyết, nhất là khi bắt đầu điều trị. Điều chỉnh liều của thuốc chống đái tháo đường, nếu cần thiết, trong và sau khi ngừng dùng corticoid.

Ritodrin, salbutamol, terbutalin (đường tĩnh mạch): Tăng glucose huyết bởi các chất kích thích beta₂. Tăng cường kiểm tra glucose huyết. Nếu cần, có thể chuyển sang dùng insulin.

Phối hợp cần lưu ý: Các thuốc chống đông máu (warfarin...). Các sulfonylurê có thể dẫn đến tăng tác dụng chống đông máu trong khi điều trị. Có thể cần phải điều chỉnh liều của thuốc chống đông.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30 °C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng:

Vô tình hay cố ý dùng quá liều sẽ dẫn đến những dấu hiệu hạ glucose huyết như vã mồ hôi, da tái xanh, tim đập nhanh, cảm giác đói cồn cào; các triệu chứng liên quan đến thiếu oxy não bao gồm đau đầu, hoa mắt, chóng mặt, lo lắng, hồi hộp. Nặng: lờ mơ, buồn ngủ, co giật, hôn mê dẫn đến tử vong nếu không cấp cứu kịp thời.

Xử trí:

Trường hợp nhẹ, điều trị hạ glucose huyết bằng cách cho uống ngay glucose hoặc đường 20 - 30 g hòa vào một cốc nước và theo dõi glucose huyết. Cứ sau 15 phút lại cho uống một lần cho đến khi glucose huyết trở về bình thường. Trường hợp nặng người bệnh hôn mê hoặc không uống được, phải cho nhập viện cấp cứu và tiêm tĩnh mạch ngay 50 ml dung dịch glucose 20 - 30%, sau đó phải truyền tĩnh mạch chậm dung dịch glucose 10% để tăng dần glucose huyết lên đến giới hạn bình thường. Cần theo dõi liên tục glucose huyết đến 24 - 48 giờ vì rất dễ xuất hiện hạ glucose huyết tái phát. Nếu quá nặng có thể tiêm dưới da hoặc bắp thịt 1 mg glucagon.

Thông tin quy chế

Gliclazid 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

Agilizid; Ausdiaglu; Azukon; Azukon MR; Clazic SR; D-Amin; Decmiron; Diacronbet; Dializid; Diamicron; Diazide 80; Dorocron; Dorocron - MR; Getzzid-MR; Gifizide; Gilatavis; Ginkolissa; Glica 80; Gliclamark 80; Gliclazid 80; Gliclazid Nic; Gliclazide; Gliclazide Stada; Gliclazide Synmosa; Gliclazide Winthrop; Glicron 80; Glidin; Glilazic 80; Glimaron; Glimicron; Glisan 30 MR; Glizacid; Glizadinax 80; Glizamin 80; Glizym-80; Glucodex; Glucostat; Glumeron 80; Glycinorm-80; Glycos; Glycos MR; Glydiaside; Griacron; Gzikut 40; Gzikut 80; Hadicrone; Hawonglize; Hiamirow; Ikologic; Levazid; Navadiab; NDC - Gliclazid 80; Nidem; Ofnel; pms- Imelazide; Predian; Pyme Diapro; Reclide; Reclide MR 30; Samchungdangdipro; Staclazide; Staclazide 30 MR; Vacodedian; Wonlicla; Zade 40; Zanycrone; Zentolizid; Zidenol.

GLIMEPIRID

Tên chung quốc tế: Glimepiride.

Mã ATC: A10BB12.

Loại thuốc: Thuốc chống đái tháo đường, dẫn chất sulfonylurê.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 1 mg, 2 mg, 3 mg và 4 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Glimepirid là một thuốc chống đái tháo đường typ 2 (không phụ thuộc insulin) nhóm sulfonylurê. Tác dụng chủ yếu của glimepirid là kích thích tế bào beta tuyến tụy giải phóng insulin, vì vậy thuốc chỉ có tác dụng khi tụy còn hoạt động (còn khả năng giải phóng insulin).

Cơ chế tác dụng của glimepirid là liên kết với thụ thể ở màng tế bào beta, làm đóng các kênh kali phụ thuộc ATP. Việc đóng kênh kali gây khử cực màng, làm mở kênh calci khiến ion calci tăng giá nhập vào trong tế bào. Sự tăng nồng độ calci nội bào kích thích giải phóng insulin ra khỏi tế bào.

Giống các sulfonylurê chống đái tháo đường khác, glimepirid làm hạ glucose huyết ở người đái tháo đường và cả ở người khỏe mạnh không đái tháo đường. Khi dùng dài ngày glimepirid và các sulfonylurê còn có một số tác dụng ngoài tuy, góp phần đáng kể vào tác dụng hạ glucose huyết của thuốc. Trong số này tác dụng chính là tăng cường sự nhạy cảm của các mô ngoại vi với insulin và giảm sự sản xuất glucose ở gan.

Glimepirid có tác dụng hiệp đồng với metformin hoặc với insulin.

Dược động học

Glimepirid có sinh khả dụng rất cao. Thức ăn không làm thay đổi đáng kể sự hấp thu của thuốc, nhưng tốc độ hấp thu có chậm hơn một chút. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt khoảng 2 giờ 30 phút sau khi uống thuốc. Glimepirid có thể tích phân bố rất thấp (khoảng 8,8 lít) tương tự như của albumin. Glimepirid liên kết nhiều với protein huyết tương (> 99%) và có độ thanh thải thấp (xấp xỉ 48 ml/phút). Nửa đời trong huyết tương của glimepirid là 5 - 8 giờ, nhưng khi dùng liều cao, nửa đời sẽ dài hơn. Sau khi uống glimepirid được đánh dấu, thấy 58% các chất chuyển hóa thải trừ qua nước tiểu và 35% qua phân. Trong nước tiểu, không còn có glimepirid ở dạng chưa chuyển hóa. Glimepirid chủ yếu bị chuyển hóa ở gan bởi CYP2C9. Hai dẫn chất hydroxy và carboxy của glimepirid đều thấy trong nước tiểu và phân.

Chỉ định

Glimepirid được dùng bằng đường uống để điều trị đái tháo đường không phụ thuộc insulin (đái tháo đường typ 2) ở người lớn, khi không kiểm soát được glucose huyết bằng chế độ ăn, luyện tập thể lực và giảm cân.

Chống chỉ định

Đái tháo đường phụ thuộc insulin (đái tháo đường typ 1).

Nhiễm toan keton.

Nhiễm khuẩn nặng, chấn thương nặng, phẫu thuật lớn.

Hỗn mê do đái tháo đường.

Suy thận hoặc suy gan nặng (trong những trường hợp này, khuyến cáo dùng insulin).

Mẫn cảm với glimepirid hoặc với một thành phần của chế phẩm, hoặc với các sulfonylurê khác, hoặc với các dẫn chất sulfamid.

Người có thai, người nuôi con bú.

Thận trọng

Người bệnh cần được hướng dẫn đầy đủ về bản chất của đái tháo đường và cần phải làm gì để phòng tránh và phát hiện biến chứng. Glimepirid cũng như các sulfonylurê khác có thể gây hạ glucose huyết (lượng glucose trong máu hạ xuống dưới 60 mg/dl tương đương 3,5 mmol/lít). Hạ glucose huyết có thể xảy ra khi dùng thuốc quá liều, ăn uống không đầy đủ thay thường, bỏ bữa, luyện tập nặng nhọc kéo dài, uống rượu. Hạ glucose huyết thường xảy ra phổ biến hơn ở người cao tuổi, người suy thận, suy gan. Khi bị hạ glucose huyết, cần tiến hành như trong mục Quá liều và xử trí. Người bệnh đang ổn định với chế độ điều trị bằng glimepirid có thể trở nên không kiểm soát được glucose huyết khi bị stress (chấn thương, phẫu thuật, nhiễm khuẩn sốt cao). Khi đó có thể cần phải dùng insulin, phối hợp với glimepirid hoặc dùng đơn độc insulin thay cho glimepirid.

Người thiếu hụt enzym glucose-6 phosphat dehydrogenase.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên súc vật cho thấy thuốc có độc tính trên phôi, gây độc cho thai và có thể gây quái thai. Vì vậy, chống chỉ định dùng glimepirid cho người mang thai. Người đang dùng glimepirid mà có thai, phải báo ngay cho thầy thuốc để chuyển sang dùng insulin và phải điều chỉnh liều insulin để giữ glucose huyết ở mức như bình thường.

Thời kỳ cho con bú

Glimepirid vào được sữa mẹ. Vì vậy, không chỉ định dùng glimepirid cho người cho con bú; phải dùng insulin để thay thế. Nếu bắt buộc phải dùng glimepirid thì phải ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

ADR quan trọng nhất là hạ glucose huyết.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Hoa mắt, chóng mặt, nhức đầu.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, cảm giác đầy tức ở vùng thượng vị, đau bụng, ỉa chảy.

Mắt: Khi bắt đầu dùng thuốc thường có rối loạn thị giác tạm thời, do sự thay đổi về mức glucose huyết.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Da: Phản ứng dị ứng hoặc giả dị ứng, mẩn đỏ, mày đay ngứa.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000.

Gan: Tăng enzym gan, vàng da, suy giảm chức năng gan.

Máu: Giảm tiểu cầu nhẹ hoặc nặng, thiếu máu tan huyết, giảm hồng cầu, giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt.

Mạch: Viêm mạch máu di ứng.

Da: Mẩn cảm với ánh sáng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Thông thường các ADR nói trên sẽ giảm dần và tự hết trong quá trình điều trị. Trường hợp xảy ra quá nặng thì phải ngừng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Liều dùng tùy thuộc vào đáp ứng và dung nạp thuốc của người bệnh. Liều khởi đầu nên là 1 mg/ngày. Sau đó, cứ mỗi 1 - 2 tuần, nếu chưa kiểm soát được glucose huyết thì tăng thêm 1 mg/ngày cho đến khi kiểm soát được glucose huyết. Liều tối đa của glimepirid là 6 mg/ngày. Thông thường, người bệnh đáp ứng với liều 1 - 4 mg/ngày, ít khi dùng đến 6 mg/ngày. Liều cao hơn 4 mg/ngày chỉ có kết quả tốt hơn ở một số trường hợp đặc biệt. Thường uống thuốc 1 lần trong ngày vào ngay trước hoặc trong bữa ăn sáng hoặc bữa ăn trưa. Nuốt viên thuốc nguyên vẹn với một ít nước. Không bao giờ được uống thuốc tăng lên để bù nêu liều hôm trước quên không uống. Nếu sau khi uống 1 viên 1 mg glimepirid mà đã có hiện tượng hạ glucose huyết thì người bệnh đó có thể chỉ cần điều trị bằng chế độ ăn và luyện tập.

Ở những người bệnh không kiểm soát được glucose huyết với liều metformin tối đa, thì có thể phối hợp với glimepirid. Vẫn duy trì liều của metformin, glimepirid được bắt đầu với liều thấp, sau đó nâng dần cho tới khi đạt yêu cầu về glucose huyết. Việc phối hợp phải có sự theo dõi chặt chẽ của thầy thuốc.

Ở những người bệnh không kiểm soát được glucose huyết với liều glimepirid tối đa, thì có thể xem xét phối hợp với insulin. Liều pháp insulin được bắt đầu với liều thấp trong khi vẫn duy trì liều của glimepirid. Liều của insulin được điều chỉnh theo mức độ kiểm soát glucose huyết mong muốn và thường giảm hơn (40 - 50%) so với trường hợp dùng insulin đơn trị liệu. Tuy nhiên cách phối hợp điều trị này có thể làm tăng nguy cơ hạ glucose huyết. Việc phối hợp với insulin phải có sự theo dõi chặt chẽ của thầy thuốc.

Trường hợp suy gan, thận (glimepirid được đào thải ở thận, sau khi chuyển hóa ở gan), liều khởi đầu của thuốc phải đẻ đặt để tránh các phản ứng hạ glucose huyết quá mức. Liều ban đầu chỉ dùng 1 mg/lần mỗi ngày. Liều có thể tăng lên nếu nồng độ glucose huyết lúc đói vẫn cao. Với $Cl_{cr} < 22 \text{ ml/phút}$, thường chỉ dùng 1 mg/lần mỗi ngày, không cần phải tăng hơn. Với suy gan, chưa được nghiên cứu. Nếu suy thận nặng hoặc suy gan nặng, phải chuyển sang dùng insulin. Trong quá trình điều trị tái吸收 đường, liều lượng thuốc phải được điều chỉnh cẩn thận vào đáp ứng và dung nạp của người bệnh để đạt mục tiêu điều trị. Mục tiêu điều trị tùy thuộc vào từng đối tượng,

nhìn chung là giảm glucose huyết lúc đói xuống dưới 7 mmol/lít; glucose huyết sau ăn xuống dưới 10 mmol/lít và glycosylat hemoglobin (HbA_{1c}) xuống dưới 7% (ở người bình thường là 4 - 6%). Những người bệnh tái吸收 đường đã đạt glucose huyết lúc đói dưới 7 mmol/lít bằng glimepirid, nhưng HbA_{1c} vẫn cao hơn 7% thì cần theo dõi glucose huyết sau ăn. Phối hợp điều trị glimepirid với các thuốc ức chế α -glucosidase (thí dụ acarbose) mà tác dụng chủ yếu là làm hạ glucose huyết sau ăn cũng giúp làm giảm HbA_{1c} . (HbA_{1c} -glycated) hemoglobin là một dạng của hemoglobin, là chỉ số xác định mức đường huyết trung bình trong cơ thể và vì thế HbA_{1c} được xem là chỉ số phản ánh tình trạng glucose máu trong 2 - 3 tháng gần đây. HbA_{1c} được sử dụng để đánh giá đáp ứng của điều trị và là một chỉ số dự báo về nguy cơ phát triển các biến chứng mạch máu nhỏ ở người tái吸收 đường (bệnh lý thần kinh, bệnh lý võng mạc, bệnh lý thận). Biến chứng mạch máu nhỏ trong bệnh tái吸收 đường là nguyên nhân chính của mù lòa và suy thận. Mục tiêu điều trị nghiêm ngặt hơn (thí dụ $\text{HbA}_{1c} < 6\%$) có thể xem xét ở một số bệnh nhân mà không e ngại hạ đường huyết, cụ thể là những bệnh nhân mắc tái吸收 đường chà lâu, không có bệnh tim mạch và tuổi đời còn dài. Mục tiêu điều trị kém nghiêm ngặt hơn, có thể thích hợp với những người đã mắc tái吸收 đường lâu năm, tuổi đời cao, đầu óc kém minh mẫn. Những người này khó đạt mục tiêu $\text{HbA}_{1c} < 7\%$.

Sau khi bắt đầu điều trị và dò liều, cứ khoảng 2 - 3 tháng một lần cần xác định HbA_{1c} để đánh giá đáp ứng của người bệnh với điều trị.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời glimepirid với các thuốc khác có thể dẫn đến tăng hoặc giảm tác dụng của glimepirid. Vì lý do này, khi dùng thêm một thuốc khác, cần có ý kiến của thầy thuốc. Glimepirid được chuyển hóa ở gan bởi cytochrom P₄₅₀ (CYP2C9). Chuyển hóa của nó sẽ bị biến đổi trong trường hợp phối hợp với các chất cảm ứng CYP2C9 (thí dụ rifampicin) hoặc với các chất ức chế (thí dụ fluconazol).

Các tương tác sau đây cần lưu ý:

Tăng tác dụng hạ glucose huyết: Có thể xảy ra tình trạng hạ glucose huyết khi glimepirid được dùng cùng với các thuốc sau:

Phenylbutazon, azapropazon, oxyphenbutazon.

Insulin và các thuốc chống tái吸收 đường uống, thí dụ metformin. Các kháng sinh như ciprofloxacin; pefloxacin ...

Các salicylat và acid para-aminosalicylic, một số thuốc kháng viêm không steroid (NSAID).

Các steroid đồng hóa và hormon sinh dục nam.

Cloramphenicol, một số sulfamid tác dụng dài, các tetracycline.

Các thuốc chống đông coumarin.

Fenfluramin.

Các fibrat.

Các chất ức chế enzym chuyển.

Fluoxetin, các IMAO.

Alopurinol, probenecid, sulfinpyrazon.

Các chất ức chế thần kinh giao cảm.

Cyclophosphamid, trofosfamid và ifosfamid.

Miconazol, fluconazol.

Pentoxyfyllin (ở liều cao bằng đường tiêm).

Tritoqualin.

Giảm tác dụng hạ glucose huyết: Vì vậy có thể xuất hiện tình trạng tăng glucose huyết khi dùng glimepirid cùng các thuốc sau đây:

Estrogen và progestatif.

Các thuốc lợi tiểu thải muối và lợi tiểu thiazid.

Các thuốc giống hormon tuyến giáp, glucocorticoid.

Các dẫn chất phenothiazin, clorpromazin.

Adrenalin và các thuốc giống thần kinh giao cảm.

Acid nicotinic (liều cao) và dẫn chất của acid nicotinic.

Các thuốc nhuận tràng (dùng dài hạn).

Phenytoin, diazoxid.

Glucagon, barbituric và rifampicin.

Acetazolamid.

Làm tăng hoặc giảm tác dụng hạ glucose huyết:

Các thuốc đối kháng thụ thể Histamin H₂.

Các thuốc chẹn beta, clonidin, guanethidin, reserpine.

Uống rượu có thể làm tăng hoặc giảm tác dụng hạ glucose huyết của glimepirid một cách khó đoán trước.

Glimepirid có thể làm tăng hoặc giảm bớt các tác dụng của các thuốc chống đông máu coumarin.

Độ ổn định và bảo quản

Glimepirid được bảo quản ở nhiệt độ 15 - 35 °C trong đồ bao gói kín, tránh ẩm và ánh sáng trực tiếp.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Quá liều dẫn đến hiện tượng hạ glucose huyết (< 60 mg/dl tương đương 3,5 mmol/lít) nhức đầu, người mệt lả, run rẩy, vã mồ hôi, da lạnh, lo lắng, nhịp tim nhanh, huyết áp giảm, hồi hộp, bứt rứt, tức ngực, loạn nhịp tim, đói cồn cào, buồn nôn, nôn, buồn ngủ, giảm tập trung, giảm linh hoạt, giảm phản ứng, rối loạn lời nói, rối loạn cảm giác, liệt nhẹ, chóng mặt, rối loạn thị giác, ngủ gà, trầm cảm, lú lẫn, mất tri giác dẫn đến hôn mê. Khi hôn mê, thở nồng, nhịp tim chậm. Bệnh cảnh lâm sàng của cơn hạ glucose huyết nặng có thể giống như một cơn đột quỵ. Có thể kéo dài 24 giờ sau khi uống, triệu chứng mới xuất hiện.

Xử trí: Trường hợp nhẹ: Cho uống glucose hoặc đường 20 - 30 g hòa vào một cốc nước và theo dõi glucose huyết. Cứ sau 15 phút lại cho uống một lần cho đến khi glucose huyết trở về giới hạn bình thường.

Trường hợp nặng: Người bệnh hôn mê hoặc không uống được, phải tiêm tĩnh mạch ngay 50 ml dung dịch glucose 50%. Sau đó phải truyền tĩnh mạch chậm dung dịch glucose 10 - 20% để nâng dần glucose huyết lên đến giới hạn bình thường. Cần theo dõi liên tục glucose huyết đến 24 - 48 giờ vì rất dễ xuất hiện hạ glucose huyết tái phát. Nếu quá nặng, có thể tiêm dưới da hoặc bắp thịt 1 mg glucagon. Nếu uống quá nhiều glimepirid, cần rửa dạ dày và cho uống than hoạt.

Thông tin quy chế:

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

Tên thương mại

Agludril; Amapileo Tab; Amapirid; Amaryl; Amdiaryl; Amiride 2; Azulix 2; Betaprude-1; Binagen; Binxamorin; Cadglim 1; Canzeal; Cholesarte; Diaprid; Domepiride; Emperide-2; Euglim 2; Evopride; Flodilan; Geride 2; Getzglim; Glemaz; Glemp; Glennixe; Gliberid; Glicompid; Glimauno-2; Glimegim; Glimerin-2; Glimeryl-4; Glimetoz-2; Glimid 4; Glimino; Glimulin-2; Glimvaz 2; Glimxl; Glipiren; Glipiron; Gliprim-1; Glitrid; Glostazon; Glucigon 2; Glucomtop; Gluless; Glumerif 2; Glumevan 2; Glycosur; Glymepia; Glymeryl-2; Glycer; Glyree-3; GP-2; Hanall Glimepiride; Lanola; Lastidyl 2; Limper 1; Limpet-2; Loguar; Magna; Medoride; Mekoaryl; Menida; Mericle; Metrix; Meyeroverin; Miaryl; Necaral-2; Oramep; Orinase; Perglim 1; Savipiride 4; Sigmaryl 2; SP Glimepiride; Superstat 2; Zoryl-4.

GLIPIZID

Tên chung quốc tế: Glipizide.

Mã ATC: A10B B07.

Loại thuốc: Sulfonylurê chống đái tháo đường.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 5 mg, 10 mg.

Viên giải phóng chậm: 5 mg, 10 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Glipizid là một thuốc uống chống đái tháo đường thuộc nhóm sulfonylurê thế hệ 2. Giống như các sulfonylurê chống đái tháo đường khác, glipizid làm giảm nồng độ glucose trong máu ở người đái tháo đường typ 2 không phụ thuộc insulin và cả ở người không bị đái tháo đường. Tuy tác dụng làm giảm glucose huyết thường giống nhau giữa các loại sulfonylurê khác nhau, các thuốc có thể khác nhau về mức độ tác dụng. Trên cơ sở trọng lượng, glipizid là một trong những thuốc sulfonylurê chống đái tháo đường mạnh nhất. Tuy chưa có mối quan hệ chính xác giữa các liều, liều hàng ngày glipizid 5 mg kiểm soát được nồng độ glucose huyết xấp xỉ cùng mức với liều hàng ngày acetohexamid 500 mg, clorpropamid hoặc tolazamid 250 mg, glyburid 2,5 - 5 mg, hoặc tolbutamid 0,5 - 1 g. Thời gian tác dụng của glipizid có thể kéo dài tới 24 giờ. Cơ chế tác dụng chính xác làm giảm glucose huyết của sulfonylurê chống đái tháo đường tuy còn chưa được xác định đầy đủ, nhưng các thuốc này, bao gồm cả glipizid, đều tiên làm giảm nồng độ glucose huyết chủ yếu bằng kích thích các tế bào beta tuyến tụy tiết insulin nội sinh. Nếu các tế bào beta tuyến tụy không hoạt động, glipizid không hiệu quả. Glipizid cũng làm tăng tác dụng insulin ngoại biên ở các vị trí hậu thu thê (có thể nằm trong tế bào) trong thời gian điều trị ngắn ngày. Cơ chế tác dụng của glipizid trong điều trị lâu dài chưa được biết đầy đủ. Tác dụng kéo dài của glipizid đối với tiết insulin nội sinh không giống với đa số các sulfonylurê khác, nhưng tầm quan trọng về lâm sàng trong hiệu quả lâu dài của thuốc còn chưa được làm sáng tỏ. Tuy tác dụng này có thể góp phần cải thiện dung nạp glucose ở nhiều bệnh nhân khi được điều trị glipizid lâu dài nhưng chỉ có tác dụng này thôi thì có thể chưa đủ cho đáp ứng có hiệu quả và kéo dài của thuốc và dung nạp glucose có thể được cải thiện ở một số người bệnh mà không có tăng tiết insulin. Nồng độ insulin huyết tương lúc đói thường không tăng trong điều trị glipizid kéo dài. Thuốc thường không làm thay đổi tiết glucagon. Trong khi điều trị kéo dài sulfonylurê, bao gồm cả glipizid, các tác dụng ngoài tuy về cơ bản đã góp phần vào tác dụng làm giảm glucose huyết của thuốc. Một số tác dụng ngoài tuy chính gồm có tăng tính nhạy cảm của các tế bào đích ngoại biên với insulin và giảm tạo glucose ở gan. Có chứng cứ là glipizid làm tăng tác dụng ngoại vi của insulin ở vị trí hậu thu thê (có thể trong tế bào) trong điều trị lâu dài, và tác dụng này tỏ ra là cơ chế tác dụng chính của liệu pháp kéo dài.

Tác dụng của glipizid đối với lipid máu ở người đái tháo đường typ 2 (không phụ thuộc insulin) có thể chỉ có sau khi đã kiểm soát được nồng độ glucose trong huyết tương.

Dược động học

Hấp thu: Glipizid hấp thu nhanh và hầu như hoàn toàn từ đường tiêu hóa. Chuyển hóa bước đầu của glipizid rất ít và sinh khả dụng tuyệt đối của thuốc khi uống khoảng từ 80 - 100%. Thức ăn làm chậm hấp thu glipizid nhưng không tác động đến nồng độ đỉnh đạt được trong huyết thanh hoặc mức độ hấp thu của thuốc.

Sau khi uống 1 liều đơn 5 mg glipizid lúc đói hoặc no, thuốc xuất hiện trong huyết tương trong vòng 15 - 30 phút và nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương xấp xỉ 310 - 450 nanogam/ml và thường

đạt được trong vòng 1 - 3 giờ (dao động 1 - 6 giờ). Nồng độ đỉnh trong huyết tương thường chậm 20 - 40 phút ở người no so với người đói. Thuốc có thể phải trải qua tuần hoàn ruột - gan. AUC của glipizid tăng theo liều lượng tăng. Nếu uống viên glipizid giải phóng chậm, thời gian đạt được nồng độ ổn định của glipizid trong huyết tương chậm khoảng 1 - 2 ngày ở người cao tuổi so với người trẻ hơn. Sau khi uống viên glipizid giải phóng chậm ở người đái tháo đường typ 2 và người bệnh dưới 65 tuổi, phải ít nhất vào ngày thứ năm sau khi uống, mới đạt được nồng độ ổn định trong huyết tương.

Tuy chưa xác định được mối tương quan giữa nồng độ glipizid trong huyết tương và tác dụng làm giảm đường huyết của thuốc, nồng độ insulin trong huyết tương chỉ tăng khi nồng độ glipizid trong huyết tương bằng 200 nanogam/ml hoặc cao hơn. Phân bố: Phân bố glipizid vào các mô và dịch ở người chưa được biết rõ. Sau khi tiêm tĩnh mạch glipizid cho chuột, nồng độ thuốc cao nhất đạt được ở gan và máu còn nồng độ thấp hơn thấy ở phổi, thận, tuyến thượng thận, cơ tim, tuyến nước bọt, mõm sau vai; không phát hiện được thuốc ở não hoặc tủy sống. Ở người, một lượng nhỏ thuốc phân bố vào mật và một lượng rất nhỏ phân bố vào hồng cầu và nước bọt. Không rõ glipizid có vào sữa mẹ không. Thể tích phân bố ở gian trung tâm trung bình 4,2 - 4,6 lít (dao động: 3,5 - 13,2 lít) và thể tích phân bố ở trạng thái ổn định trung bình 10,2 - 11,7 lít (dao động: 4,6 - 15,1 lít), như vậy gợi ý là thuốc phân bố chủ yếu vào dịch ngoài tế bào.

Ở nồng độ 9 - 612 nanogam/ml, glipizid gắn vào protein huyết tương khoảng 92 - 99%. Glipizid ít có ái lực gắn vào albumin huyết thanh hơn so với glyburid. Không giông một số sulfonylurê chống đái tháo đường khác (như acetohexamid, clorpropamid, tolazamid, tolbutamid), glipizid cũng giông glyburid chủ yếu gắn vào protein không do ion; hậu quả là glipizid có thể ít bị đẩy khỏi vị trí gắn bởi các thuốc khác gắn mạnh vào protein có tính chất ion. Đào thải: Sau khi tiêm tĩnh mạch, nồng độ glipizid huyết thanh giảm theo 2 pha. Sau khi tiêm tĩnh mạch glipizid cho người khỏe mạnh hoặc người đái tháo đường có chức năng thận và gan bình thường, nửa đời của thuốc trung bình 8,4 - 36 phút (dao động: 4 - 36 phút) trong pha đầu, và 2,1 - 3,6 giờ (dao động: 1,1 - 3,7 giờ) trong pha cuối. Sau khi uống ở người khỏe hoặc người bị đái tháo đường hoặc chức năng thận và gan bình thường, nửa đời đào thải cuối cùng của glipizid trung bình 3 - 4,7 giờ (dao động: 2 - 7,3 giờ). Nửa đời đào thải cuối cùng của toàn bộ chất chuyển hóa của glipizid dao động từ 2 đến 6 giờ ở người bệnh có chức năng thận và gan bình thường. Nồng độ glipizid huyết thanh có thể tăng ở người bệnh suy thận hoặc gan. Nửa đời đào thải cuối của glipizid không chuyển hóa có vẻ tăng ít ở người bệnh có chức năng thận kém. Nửa đời đào thải cuối của toàn bộ chất chuyển hóa của glipizid có thể kéo dài trên 20 giờ ở người có chức năng thận kém; tuy nhiên, các chất chuyển hóa của glipizid được coi là không có hoạt tính, nên ít có ý nghĩa lâm sàng, ít nhất là đối với người bệnh có suy thận vừa.

Glipizid hầu như hoàn toàn chuyển hóa ở gan. Glipizid và các chất chuyển hóa được đào thải chủ yếu vào nước tiểu. Thuốc và các chất chuyển hóa cũng được đào thải vào phân, hầu như qua mật, chỉ có một lượng rất nhỏ có thể đào thải vào phân dưới dạng không đổi sau khi uống. Phần lớn thuốc đào thải vào nước tiểu trong vòng 6 - 24 giờ đầu sau khi uống.

Chỉ định

Đái tháo đường không phụ thuộc insulin (typ 2), khi tăng glucose huyết không kiểm soát được bằng điều chỉnh chế độ ăn và tập luyện.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với glipizid, các sulfonylurê khác hoặc sulfonamid hoặc

với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Đái tháo đường typ 1 phụ thuộc insulin, đặc biệt đái tháo đường thiếu niêm, đái tháo đường nhiễm toan thể ceton, tiền hôn mê do đái tháo đường. Suy thận hoặc suy gan nặng.

Phẫu thuật, mang thai, cho con bú: Khi đó phải dùng insulin thay thế.

Thận trọng

Hạ glucose huyết: Tất cả các sulfonylurê đều có thể gây hạ đường huyết trầm trọng. Vì vậy, phải chọn đúng người bệnh, tìm hiểu thích hợp và hướng dẫn sử dụng thuốc là các điều quan trọng để tránh hiện tượng hạ đường huyết. Phải giám sát chặt chẽ người cao tuổi, suy yếu, suy dinh dưỡng hoặc suy thận hay suy gan và liều lượng glipizid phải được điều chỉnh cẩn thận ở những người bệnh này. Suy gan hoặc thận có thể làm tăng nồng độ glipizid trong máu và suy gan có thể làm giảm khả năng tạo glycogen, cả 2 yếu tố này làm tăng nguy cơ gây hạ đường huyết trầm trọng. Uống rượu, hoạt động, tập luyện kéo dài, lao động nặng, ăn ít không đủ calo, dùng nhiều thuốc chống đái tháo đường, suy tuyến thượng thận hoặc tuyến yên đều rất dễ gây hạ glucose huyết. Hạ glucose huyết rất khó nhận ra ở người cao tuổi, người đang dùng thuốc chẹn beta. Khi người bệnh đã có lượng đường máu ổn định nhưng bị các stress như sốt, chấn thương, nhiễm khuẩn, phẫu thuật phải ngừng ngay glipizid và thay bằng insulin.

Phải giám sát, đánh giá đều đặn lâm sàng và xét nghiệm bao gồm định lượng glucose huyết và nước tiểu, để xác định liều tối thiểu có hiệu quả và để phát hiện điều trị thất bại nguyên phát (không giảm được glucose huyết thỏa đáng khi đã dùng liều tối đa khuyến cáo) hoặc điều trị thất bại thứ phát (mất kiểm soát nồng độ glucose huyết sau một thời gian điều trị có hiệu quả).

Phải ngừng glipizid, khi thấy thuốc không còn tác dụng khi đang điều trị duy trì (thất bại thứ phát). Phải thông báo, hướng dẫn đầy đủ về bệnh đái tháo đường, nguy cơ tiềm ẩn và lợi ích của liệu pháp glipizid và các điều trị khác. Cần nhấn mạnh chế độ ăn là chính, glipizid không thay thế được chế độ ăn mà chỉ hỗ trợ. Cần giải thích cho người bệnh về thất bại tiên phát và thứ phát khi điều trị sulfonylurê uống chống đái tháo đường.

Phải ngừng thuốc khi thấy vàng da úm mật hoặc có tác dụng phụ về da kéo dài trong thời gian điều trị glipizid.

Thời kỳ mang thai

Không chỉ định dùng cho người mang thai. Trong trường hợp này, thay glipizid bằng insulin.

Thời kỳ cho con bú

Mặc dù không biết glipizid có thải qua sữa hay không, nhưng một số sulfonylurê thải được qua sữa, vì vậy cần thận trọng khi điều trị glipizid ở người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, $ADR > 1/100$

Thần kinh: Đau đầu.

Tiêu hóa: Chán ăn, buồn nôn, nôn, ợ chẩy, cảm giác đầy bụng, táo bón, nóng rát ngực.

Ngoài da: Ban đỏ, mày đay, mẩn cảm ánh sáng.

Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$

Tim mạch: Phù.

Nội tiết và chuyển hóa: Hạ glucose huyết, hạ natri huyết, hội chứng tiết hormon kháng niệu không thích hợp (tiêu tiện ít, gây ứ nước, giảm natri huyết và tác động đến hệ thần kinh). Nhưng đối với glipizid một số cho là có thể gây tăng bài niệu nhẹ.

Máu: Rối loạn tạo máu, thiếu máu bất sản, thiếu máu tan máu, suy tủy, giảm tiêu cầu, giảm bạch cầu hạt.

Gan: Vàng da, úm mật.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Glipizid thường được uống. Viên giải phóng chậm phải nuốt, không được nhai, nghiền hoặc chia nhỏ. Cần thông báo cho người bệnh khi thấy trong phân có vật giống viên thuốc là bình thường. Viên glipizid giải phóng chậm thường uống ngày 1 lần vào bữa sáng. Viên glipizid thông thường uống một lần vào buổi sáng khoảng 30 phút trước bữa sáng. Glipizid thường được khuyến cáo uống khoảng 30 phút trước một bữa ăn để giảm tối đa nồng độ glucose trong máu sau ăn. Uống glipizid mỗi ngày một lần với liều 15 - 20 mg có thể kiểm soát thỏa đáng nồng độ glucose trong máu suốt ngày ở phần lớn người bệnh ăn theo lối thông thường. Khi liều hàng ngày vượt quá 15 - 20 mg, phải chia làm nhiều liều trước các bữa ăn có đủ calo. Liều uống tối đa mỗi ngày 1 lần được khuyến cáo là 15 mg. Liều hàng ngày cao hơn 30 mg, chia làm 2 lần dùng trong thời gian dài đã từng được sử dụng an toàn.

Liều lượng:

Xác định liều glipizid phải dựa vào kết quả kiểm tra glucose trong máu và nước tiểu, phải tùy theo từng người bệnh để đạt được hiệu quả tối ưu. Người bệnh phải được giám sát chặt chẽ để xác định được liều tối thiểu glipizid có hiệu quả và để phát hiện thất bại tiên phát hay thứ phát của thuốc. Nếu liều lượng thích hợp không được thực hiện đúng, hạ glucose huyết có thể xảy ra. Đối với người bệnh thông thường đã được kiểm soát nồng độ glucose huyết tốt bằng chế độ ăn nhung tạm thời bị mất kiểm soát thì có thể dùng ngắn ngày glipizid.

Liều khởi đầu ở người bệnh chưa được điều trị: Liều khởi đầu ở người lớn là 5 mg mỗi ngày (viên thông thường hoặc viên giải phóng chậm), ở người cao tuổi hoặc người có bệnh gan là 2,5 mg (viên thông thường) hoặc 5 mg (viên giải phóng chậm) mỗi ngày. Liều khởi đầu phải thận trọng ở người suy yếu, suy dinh dưỡng hoặc cao tuổi, hoặc chức năng thận, gan kém, vì nhiều khả năng có nguy cơ hạ glucose huyết. Liều lượng tiếp theo phải được điều chỉnh theo tính dung nạp thuốc và đáp ứng điều trị của người bệnh; liều lượng điều chỉnh thường tăng mỗi ngày 2,5 đến 5 mg cách nhau ít nhất vài ngày (thường 3 đến 7 ngày) khi dùng viên thông thường. Nhà sản xuất viên giải phóng chậm khuyến cáo nếu nồng độ glucose huyết lúc đó đã được dùng để giám sát đáp ứng, điều chỉnh liều phải dựa vào ít nhất 2 trị số liên tiếp tương tự có được ít nhất 7 ngày sau điều chỉnh liều lần trước.

Liều duy trì: Thay đổi nhiều giữa các bệnh nhân từ 2,5 - 40 mg/ngày. Đa số người bệnh cần 5 - 25 mg mỗi ngày nếu dùng viên thông thường, hoặc 5 - 10 mg mỗi ngày nếu dùng viên giải phóng chậm. Điều chỉnh liều khoảng 3 tháng 1 lần, dựa trên định lượng HbA_{1c} nếu dùng viên giải phóng chậm. Đối với người bệnh dùng liều đầu tiên 5 mg/ngày viên giải phóng chậm, liều lượng có thể tăng tới 10 mg/ngày sau 3 tháng nếu đáp ứng với glucose huyết không thỏa đáng, dựa trên định lượng HbA_{1c}. Các liều tăng sau phải dựa vào đáp ứng lâm sàng, dùng liều thấp nhất hiệu quả có thể.

Liều đầu tiên khi chuyển từ viên glipizid thông thường sang viên giải phóng chậm: có thể chuyển an toàn sang viên giải phóng chậm bằng tổng liều hàng ngày tương đương gần nhất sang liều uống 1 lần/ngày. Một cách khác, có thể bắt đầu liều đầu tiên 5 mg viên giải phóng chậm.

Liều đầu tiên khi chuyển từ các thuốc chống đái tháo đường khác: Chuyển từ sulfonlurê chống đái tháo đường sang glipizid: Không cần giai đoạn chuyển tiếp, thuốc dùng trước có thể ngừng ngay. Đối với clorpropamid, vì có nửa đời đào thải kéo dài, có nguy cơ giảm glucose huyết, nên cần theo dõi sát trong 2 tuần đầu trong giai đoạn chuyển tiếp khi dùng viên glipizid thông thường hoặc 1 - 2 tuần khi dùng viên giải phóng chậm.

Chuyển từ insulin sang glipizid: Nếu đang dùng liều insulin 20 dv/ngày hoặc thấp hơn, có thể chuyển thẳng sang liều glipizid thông thường đầu tiên được khuyến cáo và ngừng ngay insulin. Nếu liều insulin dùng cao hơn 20 dv/ngày, phải cho glipizid thông thường liều đầu tiên được khuyến cáo và liều insulin giảm khoảng 50%. Sau đó, cách nhau ít nhất vài ngày lại giảm liều insulin và liều glipizid xuống một lần, mỗi lần giảm từ 2,5 - 5 mg/ngày. Trong thời gian ngừng insulin, phải kiểm tra nước tiểu tim đường và ceton 3 lần mỗi ngày. Nếu liều insulin cao hơn 40 dv/ngày, nên vào bệnh viện.

Phối hợp glipizid với các thuốc uống chống đái tháo đường khác: Cũng như với các sulfonlurê khác, một số người bệnh điều trị đơn độc bằng glipizid không đạt được hiệu quả tốt, có thể phối hợp với một thuốc uống chống đái tháo đường thứ hai. Trong trường hợp này, liều glipizid được giữ như trước, liều thuốc kết hợp thứ hai phải dùng với liều thấp nhất được khuyến cáo, rồi tăng dần tới mức đạt hoặc phục hồi hiệu quả.

Tương tác thuốc

Tác nhân làm giảm tác dụng: Các thuốc chẹn beta, cholestyramin, hydantoin, rifamicin, lợi tiểu thiazid, tác nhân kiềm hóa nước tiểu, than.

Tác nhân làm tăng tác dụng: Đối kháng thụ thể H₂, thuốc chống đông máu uống, androgen, thuốc chống nấm (miconazol, fluconazol), salicylat, gemfibrozil, sulfonamid, các thuốc chống trầm cảm 3 vòng, probenecid, ức chế MAO, methyldopa, digitalis glycozid, các tác nhân acid hóa nước tiểu, thuốc chống viêm không steroid.

Tác nhân làm tăng độc tính: Cimetidin làm tăng tác dụng hạ đường huyết.

Alcol: Tác dụng như disulfiram gây đỏ bừng, đau đầu, buồn nôn, nôn, ra mồ hôi, nhịp tim nhanh.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên glipizid trong lọ kín, tránh ánh sáng, dưới 30 °C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Glucose huyết thấp, đau nhói môi và lưỡi, buồn nôn, ngáp, lú lẫn, kích động, nhịp tim nhanh, ra mồ hôi, co giật, sưng sờ, hôn mê.

Xử trí: Chủ yếu là cho dùng glucose và điều trị hỗ trợ. Bệnh nhân phải được giám sát chặt cho tới khi phục hồi hoàn toàn.

Nếu chỉ có triệu chứng giảm glucose huyết mà không mất ý thức hoặc tác dụng bất thường về thần kinh, phải tích cực cho uống glucose và điều chỉnh liều glipizid và bữa ăn cho thích hợp. Nếu giảm glucose huyết nặng có hôn mê, co giật hoặc các tổn thương thần kinh khác, phải điều trị cấp cứu tại bệnh viện. Phải tiêm tĩnh mạch nhanh dung dịch dextrose 50% (thí dụ 50 ml), tiếp theo ngay là truyền tĩnh mạch liên tục dung dịch dextrose 10% với tốc độ truyền đủ để duy trì nồng độ glucose huyết lớn hơn 100 mg/dl. Ở một số bệnh nhân, có thể phải cho thêm glucagon và/hoặc corticosteroid tĩnh mạch. Trong 24 giờ đầu, ít nhất cách 3 giờ 1 lần, phải kiểm tra glucose huyết. Phải tránh làm tăng glucose huyết quá cao. Nếu có co giật, phải cho thuốc chống co giật. *In vitro*, than hoạt hấp phụ tốt glipizid. Có thể cho than hoạt trong vài giờ sau khi uống quá liều. Vì glipizid gắn mạnh vào protein, thẩm phân có thể không làm tăng đào thải thuốc. Bệnh nhân cần phải được theo dõi ít nhất 24 - 48 giờ sau khi tinh vi hạ glucose huyết có thể tái lại.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Glipizide-AQP; Glupin; Inpizide; SaVi Glipizide 5; Stadpizide 10; Stadpizide 5; Vantef.

GLOBULIN MIỄN DỊCH CHỐNG UỐN VÁN VÀ HUYẾT THANH CHỐNG UỐN VÁN (NGƯA)

Tên chung quốc tế: Tetanus immunoglobulin and tetanus antitoxin.

Mã ATC: J06BB02 (Tetanus immunoglobulin), J06AA02 (Tetanus antitoxin).

Loại thuốc: Thuốc miễn dịch thụ động chống uốn ván.

Dạng thuốc và hàm lượng

GMDCUV: Bơm tiêm có sẵn thuốc (tiêm bắp): 250 đơn vị/ml.

HTCUV: Bơm tiêm có sẵn thuốc (tiêm dưới da hoặc tiêm bắp): 1 500 đơn vị/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Globulin miễn dịch chống uốn ván (GMDCUV) là dung dịch globulin miễn dịch đậm đặc, vô khuẩn và không có chí nhiệt tố, điều chế từ huyết tương người trưởng thành đã được tăng miễn dịch bằng giải độc tố uốn ván. Huyết tương dùng để điều chế GMDCUV không chứa kháng nguyên bề mặt của viêm gan B (HBsAg) và kháng thể HIV. Ngoài ra, còn có huyết thanh chống uốn ván (ngựa) (HTCUV), một huyết thanh vô khuẩn tinh chế và cô đặc, điều chế từ huyết tương ngựa được tăng miễn dịch bằng giải độc tố và sau đó là độc tố uốn ván.

GMDCUV hoặc HTCUV được dùng để tạo miễn dịch thụ động chống lại bệnh uốn ván. GMDCUV hoặc HTCUV chứa các kháng thể kháng độc tố uốn ván để trung hòa các ngoại độc tố do vi khuẩn *Clostridium tetani* gây nên. GMDCUV hoặc HTCUV không trung hòa được độc tố đã tác động lên hệ thần kinh trung ương mà chỉ gắn vào độc tố lưu hành tự do trong máu. Thời gian bán hủy của GMDCUV xấp xỉ 28 ngày, gấp khoảng 10 lần so với HTCUV có thời gian bán hủy khoảng 2-3 ngày.

Globulin miễn dịch chống uốn ván là loại thuốc chống uốn ván được ưa dùng, tuy vậy, HTCUV rẻ hơn GMDCUV. GMDCUV có nguồn gốc từ người có tác dụng không hơn so với huyết thanh chống uốn ván có nguồn gốc từ ngựa (HTCUV), nhưng có nửa đời sinh học dài hơn và ít gây ra tác dụng phụ hơn, chẳng hạn như phản ứng quá mẫn hoặc bệnh huyết thanh. Hiện nay một số nước vẫn sử dụng HTCUV nhưng ở Mỹ HTCUV đã không còn có mặt trên thị trường. Các khuyến cáo đều khẳng định chỉ nên dùng HTCUV trong trường hợp không có globulin miễn dịch chống uốn ván.

Chỉ định

Dụ phòng ngay sau khi bị thương: GMDCUV chống uốn ván hoặc HTCUV được sử dụng kết hợp với tạo miễn dịch chủ động bằng giải độc tố uốn ván hoặc giải độc tố uốn ván loại hấp phụ để dự phòng cho các cá thể bị thương có nguy cơ cao bị uốn ván (vết thương bị nhiễm bụi bẩn, phân, đất hoặc nước bọt; vết thương do châm chích; nhổ răng; vết thương do vũ khí, đập nát, gãy xương hở, bong hoặc tổn thương giá công mà trước đây chưa tiêm phòng đủ 3 liều giải độc tố hoặc tiền sử tiêm phòng uốn ván không rõ).

GMDCUV hoặc HTCUV cũng được khuyên dùng cho người bị suy giảm miễn dịch nặng.

Điều trị bệnh uốn ván: GMDCUV hoặc HTCUV được dùng phối hợp với kháng sinh (như penicilin G, metronidazol), thuốc an thần, và thuốc giãn cơ trong điều trị bệnh uốn ván đang tiến triển; tuy nhiên, liều tối ưu có hiệu quả nhất đối với uốn ván đang tiến triển vẫn chưa được xác định.

Chống chỉ định

Nhà sản xuất thông báo không có chống chỉ định đối với GMDCUV. Không được dùng HTCUV cho người mẫn cảm với huyết thanh ngựa hoặc người mang thai.

Thận trọng

Hết sức thận trọng đối với người trước đây đã có phản ứng toàn thân dị ứng với globulin miễn dịch hoặc huyết thanh ngựa. Cần chuẩn bị sẵn adrenalin để điều trị ngay nếu phản ứng phản vệ xảy ra. Phản ứng toàn thân nặng (như sốt cao, phản ứng tim mạch nguy hiểm, tụt huyết áp, phản ứng dạng phản vệ) đã từng xảy ra sau khi tiêm tĩnh mạch loại globulin miễn dịch dùng để tiêm bắp, vì thế cần tránh vô ý tiêm thuốc vào tĩnh mạch. Phản ứng toàn thân nặng đã xảy ra sau khi tiêm dưới da, tiêm bắp, nhất là tiêm tĩnh mạch HTCUV.

Thận trọng khi dùng GMDCUV cho người thiếu hụt IgA đặc hiệu, vì những người này có thể có các kháng thể kháng IgA trong huyết thanh và sốc phản vệ có thể xảy ra sau khi dùng các chế phẩm có nguồn gốc từ máu có IgA. Cần nhắc giữa lợi ích và nguy cơ nếu sử dụng GMDCUV.

Thận trọng đối với người giảm tiêu cầu hoặc rối loạn cầm máu, vì chảy máu có thể xảy ra sau khi tiêm bắp GMDCUV, HTCUV (có thể vì bị tổn thương do tiêm). Chỉ nên sử dụng khi lợi ích vượt trên nguy cơ. Trong trường hợp quyết định tiêm bắp, sử dụng kim tiêm cỡ 23 và ấn chặt vào vị trí tiêm trong 2 phút hoặc lâu hơn. Với những bệnh nhân đang điều trị bệnh hemophili, liều tiêm bắp gây miễn dịch thụ động phải tiêm trong thời gian ngắn ngay sau liều điều trị bệnh hemophili.

GMDCUV được sản xuất từ huyết tương người, và có thể là phuơng tiện tiềm ẩn cho việc lây truyền virus ở người. Mặc dù, trong quá trình sản xuất, GMDCUV đã trải qua các quá trình làm bất hoạt virus nhưng vẫn không thể loại bỏ hoàn toàn nguy cơ lây truyền virus. Bất cứ sự lây nhiễm nào được cho là gây ra bởi GMDCUV cần phải được báo cáo ngay cho nhà sản xuất.

Những người bị ức chế miễn dịch do bệnh tật hoặc do liệu pháp điều trị được khuyến cáo sử dụng GMDCUV như người bình thường, ví dụ như ở những người nhiễm HIV.

Thời kỳ mang thai

Nói chung, không chống chỉ định dùng GMDCUV để phòng uốn ván sau khi bị thương cho người mang thai. Chỉ nên dùng khi thực sự cần thiết.

Không dùng HTCUV cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Hiện tại chưa có các dữ liệu về vấn đề này.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khoảng 5 - 10% bệnh nhân phát triển các phản ứng mẫn cảm nghiêm trọng khi sử dụng HTCUV, bởi vậy các thử nghiệm đánh giá tính nhạy cảm trên da là bắt buộc. Phản ứng không mong muốn sau khi dùng GMDCUV ít gặp và thường nhẹ hơn khi dùng HTCUV; tuy nhiên, đã gặp các phản ứng toàn thân và tại chỗ, nhưng hiếm như: Sốt nhẹ, đau, ấn đau, ban đỏ, và cứng cơ, thường xảy ra ở vị trí tiêm và có thể kéo dài trong một số giờ. Đã có thông báo về hội chứng thận hư, phù mạch và phản ứng giống sốc xảy ra ở các lần tiêm nhắc lại globulin miễn dịch, nhưng hiếm.

Đã có một trường hợp báo cáo về sự bắt đầu các triệu chứng bệnh đa xơ cứng (multiple sclerosis) sau khi sử dụng globulin miễn dịch chống uốn ván. Triệu chứng bao gồm: Mất thị lực mắt trái, tê bì chân, giảm phản xạ bụng, mất phản ứng chân phải, mất điều hòa nhẹ di chuyển.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

GMDCUV tiêm bắp, không được tiêm tĩnh mạch. HTCUV tiêm dưới da hoặc tiêm bắp. Đối với người lớn và trẻ em từ 3 tuổi trở lên, tốt nhất là tiêm GMDCUV vào vùng cơ delta, không nên tiêm vào vùng cơ mông để tránh tổn thương dây thần kinh. Còn đối với trẻ nhỏ hơn, nên tiêm thuốc vào mặt trước - bên của đùi. Khi dùng thuốc lần sau nên chọn một điểm tiêm mới và dùng bơm tiêm và kim tiêm mới. GMDCUV và giải độc tố uốn ván hoặc giải độc tố uốn ván hấp phụ cần được tiêm bằng các bơm tiêm khác nhau và tại các vị trí khác nhau vì có thể xảy ra trung hòa giải độc tố.

Liều lượng:

Dự phòng sau khi bị thương:

Liều thường dùng của GMDCUV ở người lớn và trẻ em để dự phòng sau khi bị thương là một liều đơn 250 đơn vị (hoặc 4 đơn vị/kg). Đối với trường hợp vết thương nặng (nhiều nguy cơ bị uốn ván) hoặc khi có sự chậm trễ trong dự phòng thì liều có thể tăng lên đến 500 đơn vị. Trong tình huống tiếp tục đe dọa bị uốn ván có thể tiêm các liều bổ sung với các khoảng cách là 4 tuần.

Nếu không có GMDCUV, có thể dùng HTCUV: Nhất thiết phải dùng phương pháp Besredka: Tiêm 0,1 ml, chờ nửa giờ, tiêm 0,25 ml, chờ nửa giờ nữa, nếu không phản ứng, tiêm hết liều còn lại. Liều thông thường HTCUV ở người lớn và trẻ em để dự phòng sau khi bị thương là 1 500 đvqt, tiêm càng sớm càng tốt sau khi bị thương. Tăng liều gấp đôi đối với vết thương dễ gây uốn ván hoặc chậm trễ trong bắt đầu tiêm phòng hoặc ở người có thể trạng quá cao.

Điều trị uốn ván:

Mặc dù liều điều trị tối ưu và liều có hiệu quả trong điều trị bệnh uốn ván còn chưa được xác định, liều GMDCUV khuyên dùng cho người lớn và trẻ em là 3 000 - 6 000 đơn vị.

Nếu không có GMDCUV, có thể dùng HTCUV:

Uốn ván sơ sinh: 5 000 - 10 000 đvqt.

Trẻ em và người lớn: 50 000 - 100 000 đvqt, tiêm dưới da 1/2 liều và nửa còn lại tiêm bắp.

Tương tác thuốc

GMDCUV hoặc HTCUV không ảnh hưởng tới đáp ứng miễn dịch đối với giải độc tố uốn ván hoặc giải độc tố uốn ván hấp phụ. Gây miễn dịch chủ động để phòng bệnh uốn ván nên tiến hành đồng thời với gây miễn dịch thụ động bằng GMDCUV hoặc HTCUV; dù vậy, GMDCUV hoặc HTCUV cũng không được trộn lẫn trong cùng một bơm tiêm với giải độc tố uốn ván hoặc giải độc tố hấp phụ; cũng không được tiêm vào cùng một vị trí, vì khả năng trung hòa giải độc tố có thể xảy ra.

Kháng thể trong GMDCUV hoặc HTCUV có thể giảm đáp ứng miễn dịch đối với một vài loại vắc xin virus sống (vắc xin virus sởi sống, vắc xin virus quai bị sống, vắc xin virus rubella sống, vắc xin uống virus bại liệt sống, vắc xin thủy đậu, vắc xin phòng tiêu chảy do rotavirus). Nói chung, việc dùng các vắc xin này nên hoãn lại 3 tháng sau khi tiêm GMDCUV hoặc HTCUV. Nếu các vắc xin này được sử dụng trong thời gian dưới 14 ngày trước khi sử dụng globulin miễn dịch hoặc huyết thanh ngựa thì nên dùng thêm một liều vắc xin bổ sung 3 tháng sau khi dùng globulin miễn dịch và HTCUV, trừ khi có chứng cứ huyết thanh rõ rệt về đáp ứng đối với vắc xin.

Do các chế phẩm có chứa globulin miễn dịch không có biểu hiện ảnh hưởng tới các đáp ứng miễn dịch của vắc xin uống virus bại liệt sống, vắc xin sốt vàng hoặc vắc xin thương hàn đường uống (Ty21a) nên các vắc xin này có thể dùng đồng thời hoặc trước hay sau cùng với GMDCUV hoặc HTCUV.

Độ ổn định và bảo quản

GMDCUV hoặc HTCUV cần bảo quản trong bao bì thủy tinh, không màu, đóng kín tránh ánh sáng ở điều kiện lạnh 2 - 8 °C; tránh để đông băng. Dung dịch GMDCUV hoặc HTCUV sau khi đông băng không được dùng.

Thông tin qui chế

Huyết thanh kháng uốn ván 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.

GLOBULIN MIỄN DỊCH KHÁNG DẠI VÀ HUYẾT THANH KHÁNG DẠI

Tên chung quốc tế: Rabies immunoglobulin and rabies serum.

Mã ATC: J06BB05 (globulin miễn dịch kháng dại); J06AA06 (huyết thanh kháng dại).

Loại thuốc: Thuốc tạo miễn dịch thụ động.

Dạng thuốc và hàm lượng

Globulin miễn dịch kháng dại: Lọ thuốc tiêm 300 đvqt/2ml.

Huyết thanh kháng dại: Lọ thuốc tiêm 1 000 đvqt/5ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Globulin miễn dịch kháng dại (RIG, Human Rabies Immune Globulin) là một dung dịch tiêm đậm đặc vô khuẩn không có chí nhiệt tố. Dung dịch này chứa 10 - 18% protein trong đó lượng immunoglobulin G đơn phân tử có ít nhất 80% (gamma globulin, IgG). Dung dịch đậm đặc này được điều chế từ huyết tương hoặc huyết thanh của người trưởng thành khỏe mạnh đã được tạo miễn dịch bằng vắc xin dại. Huyết tương hoặc huyết thanh này không chứa kháng nguyên bề mặt của virus viêm gan B (HBsAg), kháng thể kháng HCV và kháng thể kháng HIV. Chế phẩm được cô đặc bằng cách tách chiết phân đoạn trong ethanol lạnh. Hàm lượng kháng thể trung hòa virus dại được chuẩn hóa để chứa ít nhất 150 đvqt/ml.

Huyết thanh kháng dại (ERIG, Equine Rabies Immune Globulin): Cứ 5 ml dung dịch tiêm chứa 1 000 đvqt (tối thiểu) kháng thể kháng dại tinh khiết (nguồn gốc huyết thanh ngựa), 15 mg (tối đa) cresol (chất bảo quản) và tá dược. ERIG hiện nay đã không còn có mặt tại Hoa Kỳ do có tỷ lệ cao xảy ra các phản ứng bất lợi như phản ứng quá mẫn hay bệnh huyết thanh.

Dùng globulin miễn dịch kháng dại hoặc huyết thanh kháng dại để tạo nhanh miễn dịch thụ động tạm thời cho những người tiếp xúc với bệnh hoặc virus dại mà chưa tiêm phòng vắc xin. Kháng thể kháng dại có trong 2 chế phẩm này có tác dụng trung hòa, làm chậm sự lan tỏa virus dại, do đó các tính chất gây bệnh và gây nhiễm sẽ bị ức chế. Như vậy, RIG hoặc huyết thanh kháng dại bảo vệ được người bệnh cho tới khi các kháng thể kháng dại chủ động được sản sinh do được tiêm vắc xin dại. Tác dụng bảo vệ chống dại được đánh giá qua sự có mặt của các kháng thể kháng dại trong huyết thanh, tuy nhiên nồng độ kháng thể có tác dụng bảo vệ vẫn chưa được xác định chắc chắn. Giá trị này có sự khác nhau giữa các phòng thí nghiệm và bị ảnh hưởng bởi phương pháp xét nghiệm. Tổ chức y tế thế giới (WHO) cho rằng nồng độ kháng thể trên 0,5 đvqt/ml được coi là có tác dụng bảo vệ. Vì RIG hoặc huyết thanh kháng dại có thể ức chế một phần tạo chủ động kháng thể kháng dại, nên không được vượt quá liều khuyến cáo cho tới khi người bệnh có thể chủ động tạo kháng thể nhờ tiêm phòng vắc xin dại.

Dược động học:

RIG hấp thu chậm theo đường tiêm bắp, kháng thể xuất hiện trong huyết thanh sau 24 giờ và vẫn có thể phát hiện được sau 21 ngày. Mặc dù chưa có thông tin cụ thể, RIG có thể qua nhau thai, vì các globulin miễn dịch khác qua được hàng rào nhau thai. Hầu như tất cả các globulin miễn dịch qua nhau thai vào 4 tuần cuối thai kỳ. Thông tin về phân bố của HBIG vào sữa còn chưa có. RIG có thể vào sữa, vì các globulin miễn dịch (chẳng hạn như IgA, IgM, IgG) đều có trong sữa non. RIG có thời gian bán hủy hoai khoảng 21 ngày.

Chỉ định

Dự phòng sau khi phơi nhiễm với virus dại ở cá thể chưa được tiêm phòng vắc xin. Kết hợp cùng với vắc xin kháng dại và các cách làm sạch vết thương trong chế độ dự phòng dại đã được chứng minh có hiệu quả 100%. Quyết định dự phòng dại phụ thuộc vào các yếu tố: Tình trạng tiêm chủng, kiểu phơi nhiễm (vết thương do cắn hay không phải do cắn), thông tin về động vật liên quan (tình trạng tiêm chủng, tình trạng tại thời điểm tấn công) và dịch tễ dại tại khu vực đó. RIG được ưu tiên lựa chọn vì kháng huyết thanh ngựa có thể gây bệnh huyết thanh và các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng.

Chống chỉ định

Không được dùng huyết thanh kháng dại hoặc RIG cho người trước đây đã được tạo miễn dịch bằng vắc xin dại [vắc xin tế bào lưỡng bội người (HDCV) hoặc vắc xin dại hấp phụ (RVA)] hoặc có đáp ứng kháng thể kháng dại phù hợp rõ rệt đối với một vắc xin dại khác như vắc xin dại phôi vịt, vì RIG có thể ức chế đáp ứng miễn dịch đã có trước.

Cân nhắc lợi ích và nguy cơ khi dùng RIG trong các trường hợp có: Suy giảm globulin miễn dịch A (IgA) ở người bệnh có kháng thể kháng IgA rõ rệt (có thể có một lượng nhỏ IgA trong huyết thanh kháng dại hoặc RIG và có thể gây ra phản ứng dị ứng nặng ở người bệnh có kháng thể kháng IgA).

Mẫn cảm với huyết thanh kháng dại hoặc RIG.

Mẫn cảm với thimerosal (có trong RIG).

Thận trọng

Các nhà sản xuất công bố rằng, các phản ứng toàn thân nặng có thể xảy ra sau khi vô ý tiêm huyết thanh kháng dại, hoặc RIG vào tĩnh mạch, vì các phản ứng tương tự như vậy đã xảy ra sau khi tiêm globulin miễn dịch vào tĩnh mạch. Tuy các phản ứng toàn thân do chế phẩm có chứa các globulin miễn dịch là hiếm gặp, nhưng cần có sẵn adrenalin để xử trí các trường hợp sốc phản vệ cấp tính nếu xảy ra.

Nên dùng thận trọng RIG hoặc huyết thanh kháng dại ở người có tiền sử dị ứng toàn thân với globulin miễn dịch, người bị suy giảm riêng biệt IgA, vì có thể có các kháng thể kháng IgA (hoặc hình thành các kháng thể sau khi tiêm huyết thanh kháng dại hoặc RIG), và có thể xảy ra sốc phản vệ sau khi tiêm huyết thanh kháng dại hoặc RIG hay các chế phẩm từ máu khác có chứa IgA. Tuy nhiên, hoạt tính kháng dại hình như không bị ảnh hưởng bởi phản ứng dị ứng hoặc bởi sự hiện diện của kháng thể kháng IgA.

Nên dùng thận trọng huyết thanh kháng dại hoặc RIG đối với người giảm tiểu cầu hoặc rối loạn về chảy máu, vì chảy máu có thể xảy ra sau khi tiêm thuốc vào bắp thịt. Có thể tiêm bắp vắc xin trong trường hợp các bác sĩ nắm rõ nguy cơ chảy máu ở bệnh nhân mắc các rối loạn chảy máu hoặc đang dùng liệu pháp chống đông và quyết định sử dụng vắc xin với độ an toàn hợp lý. Trong trường hợp này, sử dụng kim tiêm cỡ 23 và ấn chặt vào vị trí tiêm trong 2 phút hoặc lâu hơn. Với những bệnh nhân đang điều trị rối loạn đông máu, vắc xin nên được tiêm không lâu sau khi dùng liều điều trị hàng ngày.

RIG được sản xuất từ huyết thanh người nên có thể là phương

tiện tiềm ẩn truyền virus từ người sang người. Dù đã trải qua các chương trình tinh chế song không có một quy trình nào đảm bảo loại bỏ hoàn toàn virus từ huyết thanh, mọi nghi ngờ liên quan đến việc lây nhiễm virus sau khi sử dụng RIG phải được báo ngay cho nhà sản xuất.

Thời kỳ mang thai

Không chống chỉ định dự phòng sau khi bị cắn đối với người mang thai vì có nguy cơ tiềm tàng do không xử lý tốt dự phòng bệnh dại. Cũng không có gì chứng tỏ tạo miễn dịch kháng dại có liên quan đến các bất thường ở bào thai và kinh nghiệm lâm sàng đối với các chế phẩm có chứa globulin miễn dịch cho thấy không có một tác dụng phụ rõ rệt nào đối với bào thai do globulin miễn dịch gây ra.

Thời kỳ cho con bú

Hiện chưa có thông tin về sự phân bố của huyết thanh kháng dại hoặc RIG vào sữa mẹ; cũng chưa rõ nếu huyết thanh kháng dại hoặc RIG truyền sang trẻ bú mẹ có gây nguy cơ bất thường nào cho trẻ bú không.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Đối với RIG, hiếm thấy ADR nặng toàn thân. Vì huyết thanh kháng dại hoặc RIG được tiêm phòng cùng với vắc xin dại nên tác dụng không mong muốn thường thấy khi tiêm vắc xin dại cũng nhất thời thấy khi tiêm phòng RIG hoặc huyết thanh kháng dại.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tổn thương loét hay căng cứng cơ có thể xảy ra ở vị trí tiêm và có thể tồn tại một số giờ sau khi tiêm huyết thanh kháng dại hoặc RIG. Những ảnh hưởng này đã tồn tại dai dẳng tới 3 ngày ở một vài người bệnh khi dùng liều cao (chẳng hạn 40 đvqt/kg thể trọng). Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Sốt nhẹ, mệt mỏi, đau đầu, mày đay hoặc phù mạch cũng có thể xảy ra.

Phản ứng mẫn cảm đối với các lần tiêm nhắc lại đã xảy ra ở người bệnh suy giảm globulin miễn dịch.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Hội chứng thận hư và sốc phản vệ đã xảy ra nhưng hiếm sau khi tiêm globulin miễn dịch; tuy nhiên, mối liên quan giữa các phản ứng này và huyết thanh kháng dại hoặc RIG còn chưa được thiết lập. Đối với huyết thanh kháng dại ngựa, tỷ lệ gặp sốc phản vệ và bệnh huyết thanh cao hơn nhiều so với RIG.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Tiêm bắp RIG và tiêm phong bế quanh vết cắn. Không được tiêm tĩnh mạch RIG. Nếu vị trí giải phẫu cho phép, toàn bộ liều RIG nên được tiêm phong bế hoàn toàn vùng xung quanh vết thương. Với người lớn và trẻ em lớn tuổi, chỉ tiêm bắp tại cơ delta. Với trẻ nhỏ hơn có thể tiêm ở cơ delta hoặc mặt trước sau đùi. Với trẻ có khối cơ nhỏ cần tiêm RIG tại nhiều vị trí. Không nên tiêm vào vùng cơ mông để tránh tổn thương dây thần kinh hông, tiêm thẳng góc 90°, sử dụng mũi kim có độ dài hợp lý.

Không được trộn lẫn RIG và vắc xin dại vào chung một bom tiêm, cũng không được tiêm vào cùng một nơi, vì có thể xảy ra trung hoà vắc xin. Globulin miễn dịch hoặc huyết thanh kháng dại được dùng kết hợp với vắc xin dại và thường được tiêm đồng thời với liều đầu tiên của vắc xin, nên tiêm càng sớm càng tốt khi đã có chỉ định hoặc không được chậm hơn ngày thứ 7 của trị liệu bằng vắc xin. Sau 7 ngày từ khi tiêm vắc xin dại, kháng thể sinh ra do miễn dịch chủ động đã xuất hiện, không cần phải sử dụng huyết thanh kháng dại. Nếu RIG và vắc xin dại tiêm muộn, cả hai có thể tiêm bất luận khoảng cách giữa phơi nhiễm và dự phòng.

Lieu lượng:

Với RIG: Liều thông thường cho người lớn, thiếu niên và trẻ em để tạo miễn dịch thụ động: 20 đvqt/kg thể trọng. Chỉ sử dụng một liều duy nhất trong dự phòng dài. Nếu vị trí vết thương cho phép, có thể tiêm nửa liều thuốc vào vùng xung quanh vết thương, số còn lại tiêm vào cơ delta.

Với huyết thanh kháng dại:

Tổng liều cần tiêm là 40 đvqt/kg thể trọng. Tiêm bắp một nửa liều ở vị trí khác với nơi tiêm vắc xin, còn nửa kia được tiêm nhỏ giọt sâu vào vết thương và tiêm ngầm xung quanh vết thương. Nếu cần thiết, phải tiêm phòng chống uốn ván và dùng kháng sinh để tránh bội nhiễm.

Giải mẫn cảm cho người bệnh bằng phương pháp Besredka (tiêm 0,1 ml, sau đó 0,25 ml và sau cùng là phần còn lại của liều, tiêm cách nhau 15 phút mỗi lần). Nếu có phản ứng phụ với huyết thanh kháng dại, lập tức điều trị ngay bằng adrenalin, thuốc kháng histamin và nếu cần, corticoid tiêm.

Tương tác thuốc**Với vắc xin dại:**

RIG và huyết thanh kháng dại thường được dùng đồng thời với vắc xin phòng dại trong dự phòng dài. Có bằng chứng cho thấy liều 20 đvqt/kg dùng đồng thời với vắc xin làm giảm nhẹ đáp ứng miễn dịch chủ động của vắc xin, bởi vậy không nên dùng RIG với liều cao hơn hoặc dùng thêm liều nhắc lại. Nếu có thể, toàn bộ liều RIG nên tiêm phong bế xung quanh vết thương.

Với các vắc xin khác:

Kháng thể có trong huyết thanh kháng dại hoặc RIG có thể ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch của một vài loại vắc xin virus sống khác như vắc xin virus sởi, quai bị, rubella sống, vắc xin thủy đậu. Các vắc xin virus sống này phải được tiêm chung ít nhất 14 ngày trước hoặc ít nhất 4 tháng sau khi tiêm RIG hoặc huyết thanh kháng dại. Nếu các vắc xin này được tiêm trong vòng 14 ngày trước khi tiêm RIG, cần tái tiêm chung vắc xin 4 tháng sau khi tiêm RIG.

Vắc xin rotavirus sống đường uống nên dùng sau 6 tuần kể từ khi sử dụng RIG.

Do các chế phẩm có globulin miễn dịch không ảnh hưởng tới đáp ứng miễn dịch đối với vắc xin virus bại liệt sống (OPV), vắc xin sốt vàng hoặc vắc xin thương hàn uống (Ty21a), các vắc xin bất hoạt hoặc giải độc tố nên có thể dùng các vắc xin này đồng thời hoặc trước hay sau khi dùng huyết thanh kháng dại hoặc RIG.

Thuốc ức chế miễn dịch hoặc các phương pháp ức chế miễn dịch như xạ trị có thể làm giảm kháng thể đáp ứng khi dự phòng dài với RIG và vắc xin dại, làm tăng nguy cơ mắc dại cho dù đã dự phòng. Bởi vậy nên tránh sử dụng các liệu pháp ức chế miễn dịch khi đang dự phòng dài nếu có thể. Nếu dự phòng dài đồng thời với sử dụng thuốc ức chế miễn dịch, xét nghiệm kháng thể kháng dại nên được thực hiện để xác định đáp ứng miễn dịch hiệu quả.

Độ ổn định và bảo quản

RIG và huyết thanh kháng dại cần được bảo quản trong điều kiện lạnh từ 2 - 8 °C; tránh đông lạnh. Sản phẩm đã được lưu giữ ở điều kiện đông lạnh cần phải loại bỏ, không dùng.

Thông tin qui chế

Huyết thanh kháng dại có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân được 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.

GLOBULIN MIỄN DỊCH KHÁNG VIÊM GAN B

Tên chung quốc tế: Immunoglobulin.

Mã ATC: J06BB04.

Loại thuốc: Globulin miễn dịch.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch tiêm bắp, truyền tĩnh mạch: Lọ 0,5 ml; 1,0 ml; 5,0 ml, hàm lượng: Không ít hơn 100 đvqt/ml.

Các thành phần khác: Glycin 0,3 M là chất tạo ổn định cho chế phẩm và có thể chứa maltose.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Globulin miễn dịch kháng viêm gan B (HBIG) là một dung dịch vô khuẩn, không có chí nhiệt tố, chứa 10 - 18% protein trong đó không dưới 80% là IgG monome (gamma globulin, IgG). Dung dịch được điều chế từ huyết tương của những người có hiệu giá kháng thể cao đối với kháng nguyên bề mặt của virus viêm gan B (kháng HBs) mà trong huyết tương của họ không có kháng nguyên bề mặt virus viêm gan B (HBsAg).

Globulin miễn dịch kháng viêm gan B (HBIG) dùng để tạo miễn dịch thụ động tam thời chống nhiễm virus viêm gan B nhằm điều trị dự phòng cho người tiếp xúc với virus viêm gan B hay với các bệnh phẩm (ví dụ như máu, huyết tương, huyết thanh) nhiễm virus viêm gan B. Kháng thể đặc hiệu chống kháng nguyên bề mặt virus viêm gan B (kháng HBs) có trong HBIG gắn kết với kháng nguyên bề mặt của virus để trung hòa virus viêm gan B, do đó các tính chất gây nhiễm và gây bệnh của virus bị ức chế.

HBIG còn được dùng cho những người có HBsAg dương tính phải cấy ghép gan để bảo vệ gan mới không bị tái nhiễm HBV. Cơ chế HBIG bảo vệ gan cấy ghép chống lại sự tái nhiễm virus chưa được xác định đầy đủ. Có thể HBIG bảo vệ tế bào gan lành bằng cách ức chế thụ thể của HBV; hoặc bằng cách trung hòa HBV trong máu, thông qua hình thành các phức hợp miễn dịch; hoặc có thể phát động phản ứng gây độc tế bào gây ra bởi các tế bào trung gian phụ thuộc kháng thể, dẫn đến ly giải các tế bào đích. Đã có bằng chứng cho thấy HBIG liên kết với tế bào gan và tương tác với HBsAg trong tế bào.

Một khi nhiễm virus viêm gan B bắt đầu rõ về lâm sàng và/hoặc thử nghiệm huyết thanh chứng tỏ có HBsAg, hình như HBIG không thể trung hòa được virus, mặc dù HBIG có thể làm thay đổi hoặc cải thiện tình trạng nhiễm virus

Ở một số người bệnh, dùng HBIG sau khi tiếp xúc với virus, có thể làm chậm phát triển nhiễm viêm gan B. Trong nhiều nghiên cứu, dự phòng bằng 1 liều HBIG sau tiếp xúc bảo vệ chống nhiễm viêm gan B được khoảng 3 - 6 tháng sau khi tiêm. Ở thời điểm tiêm HBIG, virus viêm gan B có thể đã có ở người bệnh hoặc do tiếp xúc lần hai sau vài tháng, bệnh có thể xuất hiện khi kháng thể kháng HBs thụ động do tiêm giảm.

Việc dùng đồng thời HBIG với vắc xin viêm gan B ở các vị trí tiêm khác nhau sẽ không ức chế khả năng đáp ứng miễn dịch chủ động của vắc xin.

Dược động học

HIBG được hấp thu chậm sau khi tiêm bắp. Sau khi tiêm, kháng thể (kháng HBs) đạt nồng độ đỉnh trong vòng 3 - 7 ngày và tồn tại trong khoảng 2 - 6 tháng. Thể tích phân bố 7 - 15 lít.

Mặc dù chưa có thông tin cụ thể, HBIG có thể qua nhau thai, vì các globulin miễn dịch khác qua được hàng rào nhau thai. Hầu như tất cả các globulin miễn dịch qua nhau thai vào 4 tuần cuối thai kỳ. Thông tin về phân bố của HBIG vào sữa còn chưa có. HBIG có thể vào sữa, vì các globulin miễn dịch (chẳng hạn như IgA, IgM, IgG) đều có trong sữa non.

Thời gian bán hủy của kháng thể (kháng HBs) trong khoảng 17,5 - 25 ngày; điều này phù hợp với thời gian bán hủy của globulin miễn dịch là 21 ngày. Độ thanh thải 0,21 - 0,35 lít/ngày.

Chỉ định

Globulin miễn dịch kháng viêm gan B được dùng để tạo miễn dịch thụ động chống nhiễm virus viêm gan B trong:

Điều trị dự phòng cho người tiếp xúc với virus này hoặc có tiếp xúc với các bệnh phẩm (máu, huyết tương, huyết thanh) dương tính với HBsAg.

Phòng tránh nhiễm HBV cho trẻ sơ sinh có mẹ dương tính với HBsAg.

Phòng tránh tái nhiễm HBV cho người ghép gan dương tính với HBsAg.

Chống chỉ định

HBIG không được chỉ định để điều trị viêm gan B cấp tính và không có hiệu quả trong điều trị viêm gan B mạn tính thê đang tiến triển hoặc viêm gan B thế tối cấp. HBIG chống chỉ định cho những người quá mẫn với thuốc này hay với bất kỳ một thành phần nào có trong dạng bào chế hoặc có tiền sử sốc phản vệ hoặc phản ứng toàn thân nghiêm trọng khi sử dụng globulin miễn dịch.

Thận trọng

Cần thận trọng khi dùng HBIG cho những người có tiền sử dị ứng toàn thân đối với globulin miễn dịch. Các nhà sản xuất thông báo rằng các phản ứng dị ứng toàn thân có thể xảy ra sau khi vô ý tiêm HBIG vào tĩnh mạch, vì các phản ứng như vậy đã xảy ra sau khi tiêm globulin miễn dịch vào tĩnh mạch. Mặc dù các phản ứng dị ứng toàn thân đối với các chế phẩm có chứa globulin miễn dịch thường hiếm gặp, nhưng vẫn cần có sẵn epinephrin (adrenalin) để xử trí khi sốc phản vệ xảy ra. Nếu có hiện tượng tụt huyết áp hoặc tăng huyết áp, cần hoãn ngay việc sử dụng HBIG, và có các biện pháp xử lý kịp thời.

Cần thận trọng khi dùng HBIG cho người thiếu hụt IgA đặc hiệu, vì những người này có thể có các kháng thể kháng IgA trong huyết thanh và sốc phản vệ có thể xảy ra sau khi dùng các chế phẩm có nguồn gốc từ máu có IgA. Cần nhắc giữa lợi ích và nguy cơ nếu sử dụng HBIG.

Cần thận trọng đối với người giảm tiêu cầu hoặc rối loạn cầm máu, vì chảy máu có thể xảy ra sau khi tiêm bắp HBIG (có thể vì bị tổn thương do tiêm). Chỉ nên sử dụng khi lợi ích vượt trên nguy cơ.

Trong trường hợp quyết định tiêm bắp, sử dụng kim tiêm cỡ 23 và ấn chặt vào vị trí tiêm trong 2 phút hoặc lâu hơn. Với những bệnh nhân 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.

HBIG được sản xuất từ huyết tương người, và có thể là phương tiện tiềm ẩn cho việc lây truyền virus ở người. Mặc dù, trong quá trình sản xuất, HBIG đã trải qua các quá trình làm bát hoạt virus nhưng vẫn không thể loại bỏ hoàn toàn nguy cơ lây truyền virus. Bất cứ sự lây nhiễm nào được cho là lây truyền do HBIG cần phải được báo cáo ngay cho nhà sản xuất. Các nghiên cứu về dịch tễ và xét nghiệm cho tới nay chưa có thông báo nào về lây truyền bệnh do dùng HBIG.

Những người bị ức chế miễn dịch do bệnh tật hoặc do liệu pháp điều trị được khuyến cáo sử dụng HBIG như người bình thường, ví dụ như ở những người nhiễm HIV.

HBIG truyền tĩnh mạch có thể có một số tác dụng không mong muốn liên quan đến tốc độ truyền. Không nên vượt quá tốc độ truyền được khuyến cáo là 2 ml/phút. Bệnh nhân nên được theo dõi trong và sau khi truyền.

Thời kỳ mang thai

Vì nguy cơ tiềm ẩn do tiếp xúc với viêm gan B, nên không có chống chỉ định dùng HBIG khi mang thai nếu thật sự cần thiết. Các nghiên cứu về sinh sản ở động vật chưa được tiến hành với HBIG và chưa rõ HBIG có thể gây độc cho bào thai khi tiêm thuốc cho phụ nữ đang mang thai hay không. Kinh nghiệm lâm sàng khi dùng các chế phẩm chứa globulin miễn dịch khác không thấy có các tác dụng phụ đối với bào thai do các globulin miễn dịch. Cho tới nay, chưa có nghiên cứu nào cho thấy có các tác dụng phụ xảy ra ở bào thai khi dùng HBIG.

Thời kỳ cho con bú

Không có thông tin về sự phân bố HBIG vào sữa mẹ và cũng chưa rõ liệu truyền HBIG sang trẻ đang bú mẹ có gây rủi ro hay không. Nên thận trọng khi dùng HBIG cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Sau khi tiêm bắp globulin miễn dịch viêm gan B, ADR ít gặp, nhẹ và thoáng qua.

Tác dụng tại chỗ: Đau, sờ đau, nề và nổi ban đỏ tại nơi tiêm.

Tác dụng toàn thân: Mày đay, ngứa, phù mạch, buồn nôn, nôn, triệu chứng cảm cúm, ngất xỉu, sốt, đau khớp và mình mẩy, chóng mặt, chuột rút ở chân, khó chịu và mệt mỏi. Nồng độ alkaline phosphatase, AST (GPT), creatinin trong huyết thanh tăng cao, bầm tím, cứng khớp, giảm bạch cầu cũng được báo cáo.

Mẫn cảm với globulin miễn dịch đôi khi xảy ra ở những người đã tiêm bắp với liều cao hay tiêm nhiều lần. Sau khi tiêm globulin miễn dịch sốc phản vệ cũng đã từng xảy ra nhung hiếm. Mỗi liên hệ nhau quả trực tiếp giữa các phản ứng này với HBIG chưa được xác định.

ADR thường gặp nhất khi truyền tĩnh mạch HBIG là ớn lạnh, sốt, đau đầu, nôn, buồn nôn, phản ứng dị ứng, đau thắt lưng. Một nghiên cứu lâm sàng đánh giá ảnh hưởng do truyền tĩnh mạch HBIG để phòng tránh tái nhiễm viêm gan B ở các bệnh nhân ghép gan, phân tích chỉ ra rằng chỉ có hai phản ứng run và tụt huyết áp là do truyền tĩnh mạch HBIG.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

HBIG dùng tiêm bắp, không được truyền tĩnh mạch để phòng ngừa nhiễm HBV thời kỳ chu sinh và dự phòng nhiễm HBV sau phơi nhiễm; hoặc truyền tĩnh mạch HBIG để phòng tránh tái nhiễm HBV ở những người ghép gan.

Tiêm bắp:

Đối với người lớn và trẻ em, tốt hơn cả là tiêm HBIG vào vùng cơ delta hoặc tiêm vào mặt trước - bên của đùi. Đối với trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ dưới 2 tuổi, tiêm HBIG vào mặt trước - bên của đùi; có thể lựa chọn cơ delta nếu khối lượng cơ phù hợp. Với người lớn và trẻ em từ 3 tuổi trở lên, cơ delta là lựa chọn ưu tiên. Tránh tổn thương dây thần kinh, không nên tiêm bắp tại vùng cơ mông, trừ trường hợp tiêm một thể tích lớn HBIG được chỉ định ở người lớn. Trong trường hợp đó, phải chia liều lớn thành nhiều liều tiêm nhỏ, chỉ tiêm phần trên, phía ngoài, tránh phần trung tâm của cơ mông. Để phòng sự lan truyền virus viêm gan B và/hoặc các tác nhân gây nhiễm khác, từ người này sang người khác phải dùng một bơm tiêm và kim tiêm riêng cho từng người.

Để tránh khả năng trung hòa, không được trộn HBIG và vắc xin virus viêm gan B vào cùng một bơm tiêm và không được tiêm vào cùng một vị trí.

Truyền tĩnh mạch:

Không được lắc, tránh tạo bọt, sử dụng dây và bơm truyền riêng. Tốc độ truyền 2 ml/phút. Nếu bệnh nhân khó chịu hoặc có các phản ứng không mong muốn, giảm tốc độ truyền xuống 1 ml/phút hoặc thấp hơn.

Liều dùng:**Dự phòng sau tiếp xúc**

Sự tiếp xúc với viêm gan B hoặc với các dịch cơ thể có thể dương tính với kháng nguyên HBsAg, cần được đánh giá theo từng người, tùy thuộc tình trạng huyết thanh HBsAg của nguồn lây và tình trạng tiêm chủng vắc xin chống viêm gan B của người đã tiếp xúc. Với người lớn, mỗi liều HBIG thường khoảng 3 - 5 ml.

Nguồn tiếp xúc biết chắc chắn dương tính đối với HBsAg

Nếu người tiếp xúc chưa được tiêm phòng vắc xin chống viêm gan B thì liều HBIG thường dùng cho người lớn là 0,06 ml/kg (khoảng 3 - 5 ml), tiêm đồng thời với một liều vắc xin viêm gan B đơn giá nhưng ở một vị trí khác và sau đó hoàn tất lịch tiêm chủng vắc xin tạo miễn dịch cơ bản; một cách khác, liều vắc xin đầu tiên có thể tiêm trong vòng 7 ngày sau khi tiếp xúc. HBIG phải tiêm càng sớm càng tốt sau khi tiếp xúc, tốt nhất là trong vòng 24 giờ. Người không chọn cách tiêm phòng bằng vắc xin, phải tiêm HBIG liều thông thường càng sớm càng tốt, trong vòng 24 giờ sau khi tiếp xúc; liều HBIG thứ 2 được tiêm sau đó 1 tháng.

Nếu người tiếp xúc trước đây đã hoàn thành tiêm phòng miễn dịch cơ bản với vắc xin viêm gan B và đã có bằng chứng là có đáp ứng đầy đủ hoặc không đầy đủ (nồng độ kháng thể kháng HBs không dưới 10 mili đvqt/ml) thì không cần phải dự phòng. Ngoài ra cũng không cần phải dự phòng nếu nguồn tiếp xúc trước đây đã mắc viêm gan B. Các cán bộ y tế thường xuyên tiếp xúc với các bệnh phẩm cơ thể nhiễm HBsAg được khuyến cáo tiêm vắc xin viêm

gan B. Cần kiểm tra huyết thanh 1 - 2 tháng sau khi hoàn thành 3 liều vắc xin để kiểm tra đáp ứng. Nếu có kháng thể không đầy đủ ở một người tiếp xúc mà trước đã hoàn thành việc tiêm phòng miễn dịch cơ bản nhưng không rõ đáp ứng miễn dịch ra sao, thì phải tiêm ngay một liều thông thường HBIG cùng với liều vắc xin đầu tiên tại một vị trí khác. Ở người tiếp xúc có kháng thể không đầy đủ mà trước đây không đáp ứng với vắc xin thì phải dùng ngay một liều thông thường HBIG cùng với một liều vắc xin cũng có chống viêm gan B tại một vị trí khác. Một cách tiêm phòng khác, có thể tiêm 2 liều HBIG (mỗi liều 0,06 ml/kg), một liều tiêm ngay và một liều tiêm sau đó một tháng. Phác đồ này hay được dùng cho những người đã thất bại với 2 lần tiêm phòng không đầy đủ 3 mũi hoặc từ chối tiêm vắc xin.

Dự phòng viêm gan B sau phơi nhiễm (máu, dụng cụ, quan hệ tình dục...)**Dự phòng viêm gan B thời kỳ chu sinh:**

Trẻ sơ sinh có mẹ HBsAg dương tính: Tiêm bắp HBIG 0,5 ml càng sớm càng tốt, trong vòng 12 giờ sau khi sinh; đồng thời tiêm vắc xin viêm gan B đơn giá trong vòng 12 giờ sau khi sinh (dùng bom tiêm khác và vị trí tiêm khác). Nếu liều đầu vắc xin tiêm muộn sau 3 tháng hoặc hơn, nên tiêm bắp liều thứ hai HBIG 0,5 ml vào tháng thứ 6. Tất cả các trẻ sơ sinh có mẹ HBsAg dương tính phải thử huyết thanh HBsAg và kháng thể kháng HBs lúc 9 - 18 tuổi.

Trẻ sơ sinh có mẹ chưa rõ tình trạng HBsAg: Tiêm vắc xin viêm

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 HBs ≥ 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 HBs 1. Nếu đáp ứng không đủ (nồng độ kháng thể kháng HBs <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 HBs 1. Nếu đáp ứng không đủ (nồng độ kháng thể kháng HBs <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.

gan B đơn giá ngay trong vòng 12 giờ sau khi sinh. Phải làm xét nghiệm ngay HBsAg cho mẹ càng sớm càng tốt. Nếu HBsAg dương tính, tiêm HBIG 0,5 ml tiêm bắp cho các trẻ sơ sinh đủ tháng hoặc thiếu tháng cân nặng trên 2 kg. Nếu HBsAg dương tính hoặc chưa có kết quả, tiêm HBIG 0,5 ml tiêm bắp trong vòng 12 giờ sau khi sinh cho các trẻ thiếu tháng cân nặng dưới 2 kg.

Dự phòng tái phát viêm gan B ở người ghép gan: HepaGam B tiêm tĩnh mạch

Liều ban đầu 20 000 đvqt cho đồng thời với phẫu thuật ghép gan (pha không gan); tuần 1, liều hậu phẫu từ ngày 1 đến ngày 7, mỗi ngày một lần: 20 000 đvqt tiêm tĩnh mạch; tuần 2 đến tuần 12, liều sau phẫu thuật: 20 000 đvqt tiêm tĩnh mạch 2 tuần/lần, bắt đầu vào ngày 14; tháng thứ 4 trở đi: 20 000 đvqt tiêm tĩnh mạch mỗi tháng một lần; mục đích dùng liều để đạt nồng độ huyết thanh kháng thể kháng HBs > 500 đvqt/lít. Nếu nồng độ kháng thể kháng HBs không đạt được 500 đvqt/lít trong tuần đầu ghép gan liều phải tăng thêm nửa liều (10 000 đvqt) tiêm tĩnh mạch cách 6h/lần cho tới khi đạt nồng độ kháng HBs đích.

Tương tác thuốc

Với vắc xin viêm gan B:

Khi dùng liều HBIG đồng thời với vắc xin viêm gan B nhưng tiêm tại các vị trí khác nhau, sẽ không ức chế đáp ứng miễn dịch chủ động do vắc xin tạo ra.

Với các vắc xin khác:

Vì các kháng thể chứa trong chế phẩm HBIG có thể cản trở đáp ứng miễn dịch với các vắc xin virus sống (như vắc xin virus sởi sống, vắc xin virus quai bị sống, vắc xin virus rubella sống, vắc xin thủy đậu sống, vắc xin rotavirus sống), việc dùng các vắc xin này nói chung phải hoãn lại tối 3 tháng sau khi tiêm HBIG. Với những người dùng HBIG trong vòng 3 tháng sau khi sử dụng các vắc xin trên, nên nhắc lại liều vắc xin sau 3 tháng từ khi sử dụng HBIG trừ khi các xét nghiệm huyết thanh cho thấy có đáp ứng sinh kháng thể đầy đủ.

Do các chế phẩm globulin miễn dịch không biểu hiện khả năng ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch đối với vắc xin sởi vàng, hoặc vắc xin thương hàn uống (Ty21a), vắc xin bại liệt uống, nên các vắc xin này có thể dùng đồng thời hoặc trước hay sau khi dùng HBIG.

Với các xét nghiệm:

HBIG có thể ảnh hưởng đến một số xét nghiệm như xét nghiệm xác định kháng thể kháng HBs. Với trẻ sơ sinh sử dụng đồng thời HBIG và vắc xin viêm gan B, phải đợi đến khi trẻ 9 tháng tuổi mới làm xét nghiệm xác định kháng thể kháng HBs để xác định đáp ứng sinh kháng thể sau khi dùng vắc xin, tránh phát hiện nhầm các kháng thể do sử dụng HBIG. HepaGam B có chứa maltose có thể ảnh hưởng đến xét nghiệm glucose huyết dựa trên enzym glucose dehydrogenase pyroloquinon (GDH-PQQ), làm sai lệch kết quả glucose huyết. Những xét nghiệm đặc hiệu với glucose như xét nghiệm GDH-NAD, glucose oxidase, glucose hexokinase, không bị ảnh hưởng bởi maltose nên được áp dụng cho các bệnh nhân sử dụng HepaGam B.

Quá liều và xử trí

Nhà sản xuất thông báo theo kinh nghiệm lâm sàng quá liều với các chế phẩm globulin miễn dịch khác tiêm bắp chỉ có phản ứng đau, cứng ở vị trí tiêm.

Độ ổn định và bảo quản

Globulin miễn dịch kháng viêm gan B cần được lưu giữ trong điều kiện lạnh 2 - 8 °C; tránh để đông băng.

GLOBULIN MIỄN DỊCH TIÊM BẮP

Tên chung quốc tế: Immunoglobulin, normal human, for extravascular adm.

Mã ATC: J06BA01.

Loại thuốc: Thuốc gây miễn dịch thụ động.

Dạng thuốc và hàm lượng:

Dung dịch để tiêm bắp chứa từ 15% đến 18% protein (2 ml, 10 ml) không có chất bảo quản, chứa 150 - 180 mg protein/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Globulin miễn dịch tiêm bắp (IGIM) là một dung dịch vô khuẩn, không chứa chí nhiệt tố, gồm các globulin chứa nhiều loại kháng thể có mặt bình thường trong máu người trưởng thành. Các kháng thể IgG này được dùng để tạo miễn dịch thụ động nhờ sự gia tăng hiệu giá kháng thể và khả năng phản ứng kháng nguyên - kháng thể. Các kháng thể IgG có trong IGIM có tác dụng phòng bệnh hoặc làm thay đổi diễn biến của một số bệnh nhiễm khuẩn ở những người dễ mắc.

Dược động học:

Sau khi tiêm bắp IGIM, nồng độ đỉnh IgG huyết thanh đạt được trong vòng 2 ngày. IgG có trong IGIM được phân bố nhanh và ngang nhau giữa các khu vực trong và ngoài mạch máu. Nửa đời thải trừ của IgG ở những người có hàm lượng IgG bình thường khoảng 23 ngày. Thời gian tác dụng miễn dịch thường kéo dài trong vòng 3 - 4 tuần.

Globulin miễn dịch tiêm bắp (IGIM) được dùng cho người suy giảm miễn dịch tiên phát như liệu pháp thay thế. IGIM cũng được dùng để tạo miễn dịch thụ động cho những đối tượng nhạy cảm phải tiếp xúc với một số bệnh lây nhiễm khi chưa được tiêm vắc xin phòng các bệnh đó, hoặc khi có chống chỉ định tiêm vắc xin hoặc khi đã tiêm vắc xin nhưng chưa có đủ thời gian để kích thích hình thành kháng thể tạo miễn dịch chủ động cho đối tượng.

Chỉ định

Viêm gan A : Phơi nhiễm trong vòng 14 ngày và trước khi có biểu hiện của bệnh.

Sởi: Dự phòng cho người chưa tiêm phòng sởi, chưa mắc sởi bao giờ nhưng đã phơi nhiễm trước đó với sởi trong vòng 6 ngày. Trẻ em trên 12 tháng tuổi sau 3 tháng tiêm IGIM phải tiêm vắc xin phòng sởi vì kháng thể kháng sởi có thể đã giảm.

Thủy đậu: Khi không có globulin miễn dịch varicella zoster (VZIG); có thể thay thế bằng IGIM để dự phòng thủy đậu sau 72 giờ phơi nhiễm nhưng thường khuyến cáo dùng IGIV hơn là IGIM.

Rubella: Dự phòng sau phơi nhiễm (trong vòng 72 giờ) cho người mang thai để giảm nguy cơ lây nhiễm khi không muốn đi bệnh viện phá thai. Đây không phải là chỉ định thường lệ cho dự phòng rubella sau phơi nhiễm ở đầu thai kỳ.

Suy giảm globulin miễn dịch IgG: Liệu pháp thay thế để giúp ngăn chặn các nhiễm khuẩn nặng.

Chống chỉ định

Người đã có các phản ứng phản vệ hoặc phản ứng toàn thân nặng đối với globulin miễn dịch hay với bất kỳ thành phần nào có trong chế phẩm. Cần sẵn có adrenalin để xử trí ngay phản ứng phản vệ nếu xảy ra. Người bị thiếu hụt IgA chọn lọc vì những người này có thể có kháng thể kháng IgA và phản ứng phản vệ có thể xảy ra sau khi tiêm IGIM hoặc các sản phẩm khác được điều chế từ máu có chứa IgA.

Giảm tiêu cầu nặng hoặc rối loạn đông máu trầm trọng.

Không được tiêm tĩnh mạch vì dễ gây sốc phản vệ.

Thận trọng

Cần dùng IGIM thật thận trọng cho người bị chứng giảm tiểu cầu nặng hoặc bất cứ một rối loạn đông máu nào vì xuất huyết có thể xảy ra sau khi tiêm thuốc vào bắp thịt. Phải dùng kim tiêm nhỏ cỡ 23 hoặc nhỏ hơn, tiêm xong không day mà ấn chặt vị trí tiêm ít nhất trong vòng 2 phút. Các dữ liệu dịch tễ học và xét nghiệm chỉ ra rằng các chế phẩm IGIM hiện có không tạo ra một nguy cơ nào lan truyền virus gây bệnh suy giảm miễn dịch ở người (HIV). Cùng với việc sàng lọc tất cả các mẫu máu của người cho để phát hiện kháng thể kháng HIV và loại bỏ tất cả những mẫu có phản ứng dương tính, quy trình sản xuất IGIM bao gồm các bước thanh lọc nhằm có được một hành lang an toàn tối đa để loại trừ mọi lây nhiễm. Không nên làm test da vì có thể xảy ra kích ứng tại chỗ làm đánh giá nhầm kết quả.

Thời kỳ mang thai

Nói chung mang thai không coi là một chống chỉ định dùng globulin miễn dịch. Tuy nhiên, các nghiên cứu liên quan đến sự sinh sản ở động vật chưa được thực hiện đối với IGIM. Hiện còn chưa rõ liệu IGIM có gây hại cho thai khi dùng cho người mang thai hay không. Do đó chỉ dùng IGIM trong thời kỳ thai nghén khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Vẫn chưa có dữ liệu nghiên cứu nào ở người. Hiện còn chưa rõ liệu IGIM có được phân bố vào trong sữa mẹ hay không.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dau, nhạy cảm đau và căng cứng cơ có thể xảy ra tại vị trí tiêm bắp và tồn tại một số giờ sau khi tiêm IGIM. Viêm tại chỗ, nổi mày đay và phù mạch đôi khi xảy ra; nhức đầu, khó chịu và hội chứng thận hư cũng đã được thông báo.

Các làn tiêm nhắc lại IGIM, đặc biệt là ở những người dị ứng có thể gây mẩn cảm thường biểu hiện sốt, ớn lạnh và đỏ mồ hôi. Các phản ứng tại chỗ và toàn thân nặng, kể cả sốc phản vệ ở người bệnh tăng mẩn cảm đối với IGIM cũng đã được thông báo. Nếu vô ý tiêm IGIM vào tĩnh mạch có thể dẫn đến những phản ứng tăng mẩn cảm nghiêm trọng.

Chưa xác định được tỷ lệ ADR.

Tim mạch: Mất bừng đờ, phù mạch.

Hệ thần kinh trung ương: Rét run, li bì, sốt.

Da liễu: Ngứa, hồng ban.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Tại chỗ: Dau, cứng cơ ở vị trí tiêm.

Cơ xương thần kinh: Dau cơ.

Khác: Phản ứng quá mẫn.

Xử trí ADR: Cần chuẩn bị sẵn phương tiện cấp cứu khi xảy ra phản ứng phản vệ.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Globulin miễn dịch tiêm bắp (IGIM) không được tiêm dưới da, trong da hoặc tiêm tĩnh mạch.

Ở người lớn và trẻ em, tiêm IGIM vào bắp thịt tốt nhất là vùng cơ delta hoặc vào mặt trước - bên của đùi. Vì nguy cơ tổn thương dây thần kinh tọa, do đó chỉ tiêm mông khi cần, tiêm một khối lượng lớn hơn 10 ml, phải chia thành nhiều liều nhỏ để tiêm ở nhiều vị trí. Đối với trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, tốt hơn hết là nên tiêm IGIM vào mặt trước bên của đùi. Tổng liều một lần tiêm bắp thịt không được vượt quá 20 ml (ngay cả đối với người lớn).

Trước khi tiêm, phải kiểm tra bằng mắt để phát hiện các hạt nhỏ và sự đổi màu của dung dịch thuốc. Cần rút nhẹ piston của bơm tiêm ra một chút để đảm bảo rằng kim tiêm không xuyên vào mạch máu. Nếu có máu hay bất cứ sự đổi màu bất thường nào xuất hiện trong

bơm tiêm thì nên rút kim tiêm ra và hủy bỏ bơm tiêm đó. Một liều mới của IGIM được tiêm vào một vị trí khác, dùng một bơm tiêm và kim tiêm mới. Để đề phòng việc lây truyền virus viêm gan và các tác nhân nhiễm khuỷu khác từ người này sang người khác, mỗi người được tiêm IGIM cần được dùng cho riêng mình một bơm tiêm và kim tiêm vô khuỷu.

Liều lượng:

Viêm gan A: Dự phòng trước khi phơi nhiễm cho những người định đi du lịch vào vùng có bệnh viêm gan lưu hành (nên tiêm vắc xin phòng viêm gan A hơn): 0,02 ml/kg cho 1 liều duy nhất đối với người dự kiến phơi nhiễm dưới 3 tháng (liều này có tác dụng bảo vệ tới 3 tháng); 0,06 ml/kg cho 1 liều duy nhất đối với người dự kiến phơi nhiễm bằng hoặc trên 3 tháng. Lặp lại liều thích hợp cách 5 tháng 1 lần nếu tiếp tục phơi nhiễm.

Dự phòng sau phơi nhiễm: 0,02 ml/kg cho một liều duy nhất càng sớm càng tốt, trong vòng 14 ngày phơi nhiễm (nếu phơi nhiễm trên 2 tuần, không khuyến cáo tiêm IGIM). Không cần IgG nếu trước khi phơi nhiễm 1 tháng hay trên 1 tháng đã tiêm 1 liều vắc xin phòng viêm gan A.

Sởi: Dự phòng cho người có khả năng đáp ứng miễn dịch: 0,2 - 0,25 ml/kg/liều (liều tối đa 15 ml) cho một liều duy nhất trong vòng 6 ngày phơi nhiễm. 5 - 6 tháng sau nếu cần, cho tiêm vắc xin sởi sống giảm độc lực cho trẻ em từ 12 tháng trở lên trừ khi có chống chỉ định. Dự phòng cho người suy giảm miễn dịch: 0,5 ml/kg (tối đa 15 ml) cho một liều duy nhất ngay sau khi phơi nhiễm.

Rubella: Dự phòng trong khi mang thai: 0,55 ml/kg/liều cho một liều duy nhất trong vòng 72 giờ phơi nhiễm. Tuy nhiên, không khuyến cáo dùng theo thông lệ.

Thủy đậu: Dự phòng: 0,6 - 1,2 ml/kg (nên dùng globulin miễn dịch thủy đậu *Varicella zoster VZIG* hơn) trong vòng 72 giờ phơi nhiễm. Để dự phòng, nếu không có sẵn VZIG, thường được khuyên cáo dùng IGIV (không phải là IGIM).

Suy giảm IgG: 0,66 ml/kg/liều (ít nhất 100 mg/kg), cách 3 - 4 tuần 1 lần. Lúc bắt đầu điều trị, có thể cho liều gấp đôi. Một số người bệnh có thể cần phải tiêm nhiều lần hơn.

Suy giảm globulin miễn dịch cần phải duy trì nồng độ IgG trong huyết tương trên 200 mg/100 ml để ngăn chặn nhiễm khuỷu nặng. Một liều đơn tối đa IGIM đối với người lớn: 30 - 50 ml; trẻ nhỏ: 20 - 30 ml.

Tương tác thuốc

Vắc xin sống: Các chế phẩm globulin miễn dịch không ngăn cản đáp ứng miễn dịch của vắc xin virus cúm sống nhỏ mũi, vắc xin virus sốt vàng sống, vắc xin thương hàn sống uống hoặc vắc xin uống chống virus bại liệt sống. Các vắc xin sống này có thể cho đồng thời hoặc bất cứ lúc nào, trước hay sau globulin miễn dịch.

Vắc xin sởi, quai bị, rubella và thủy đậu: Các kháng thể có trong globulin miễn dịch có thể cản trở đáp ứng miễn dịch đối với các loại vắc xin này và các vắc xin này không được cho đồng thời mà phải cho cách nhau một khoảng thời gian nhất định trước hoặc sau khi dùng globulin miễn dịch.

Vắc xin bất hoạt và giải độc tố: Dùng vắc xin bất hoạt và giải độc tố đồng thời hoặc bất cứ lúc nào, trước hay sau khi tiêm globulin miễn dịch không tác động nhiều về lâm sàng đối với đáp ứng miễn dịch. Vắc xin virus viêm gan A bất hoạt có thể tiêm đồng thời với globulin miễn dịch nhưng ở vị trí khác và dùng bơm tiêm riêng.

Độ ổn định và bảo quản

IGIM cần được bảo quản ở nhiệt độ lạnh từ 2 - 8 °C và không được để đông băng. Thời hạn dùng của IGIM không được quá 3 năm kể từ ngày xuất kholl kho lạnh (5 °C) của nhà sản xuất.

Thông tin qui chế

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

GLOBULIN MIỄN DỊCH TIÊM TĨNH MẠCH

Tên chung quốc tế: Immunoglobulin, normal human, for intravenous adm.

Mã ATC: J06BA02.

Loại thuốc: Thuốc gây miễn dịch thụ động.

Dạng thuốc và hàm lượng

Biệt dược:

Carimune NF: 3 g, 6 g, 12 g (chứa sucrose).

Gammagard S/D 2,5 g, 5 g, 10 g (ôn định với albumin người, glycin, glucose, và polyethylen glycol); lọ đựng có thể chứa latex tự nhiên/cao su tự nhiên.

Gammagard Liquide 10% (10 ml, 25 ml, 50ml, 100 ml, 200 ml) không có latex, không có sucrose, ôn định với glycin.

Octagam 5% (20 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml) không có sucrose, chứa natri 30 mmol/lít, và maltose. Dung dịch để tiêm, không có chất bảo quản.

Flebogamma 5% (10 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml) chứa polyethylen glycol và sorbitol.

Gamunex 10% (10 ml, 25 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml) được tinh chế bằng caprilat/sắc ký.

Privigen 10% (50 ml, 100 ml, 200 ml) không có sucrose.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Immunoglobulin tiêm tĩnh mạch (IGIV) là một chế phẩm vô khuẩn chứa các kháng thể đậm đặc (globulin miễn dịch) lấy từ huyết tương hoặc huyết thanh người cho máu (khoảng trên 1 000 người cho máu), đã được kiểm tra không có phản ứng với kháng nguyên bề mặt viêm gan B, kháng thể kháng virus viêm gan C và HIV typ 1 và 2 ở người. IGIV (chứa từ 3% - 12% protein) tiêm tĩnh mạch được dùng như một liệu pháp thay thế cho người bị bệnh không có gamma globulin huyết bẩm sinh hoặc giảm gamma globulin huyết và để điều trị ngắn ngày ban xuất huyết do giảm tiêu cầu vò cǎn và hội chứng Kawasaki. IGIV cũng được dùng để phòng nhiễm khuẩn sau ghép tủy và ở trẻ em nhiễm HIV có triệu chứng, nhiễm khuẩn tái phát nhiều lần. Ngoài ra, còn dùng để điều trị hội chứng Guillain-Barré

Immunoglobulin tiêm tĩnh mạch (IGIV) cung cấp một phô rộng kháng thể IgG chống lại nhiều vi khuẩn và virus. Các kháng thể IgG này được dùng để tạo miễn dịch thụ động, bằng cách làm tăng lượng kháng thể và khả năng phản ứng kháng thể - kháng nguyên, do đó ngăn chặn hoặc làm thay đổi diễn biến của một số bệnh nhiễm khuẩn ở người được tiêm. Cơ chế mà IGIV làm tăng số lượng tiêu cầu trong điều trị bệnh ban xuất huyết giảm tiêu cầu vò cǎn (hoặc miễn dịch) chưa được sáng tỏ đầy đủ. Có thể IGIV đã bao hòa thụ thể Fc ở tế bào của hệ nội mạc vòm mũi, nên đã làm giảm thực bào các tế bào gán kháng thể do Fc làm trung gian. Sự chẹn thụ thể Fc có thể xảy ra ở tuy xương, lách và các nơi khác của hệ nội mạc vòm mũi và có thể xảy ra qua cạnh tranh chiếm thụ thể Fc bằng tăng nồng độ IgG huyết thanh hoặc bằng phức hợp miễn dịch lưu hành. Cũng có thể hoặc do ái lực của thụ thể Fc đối với IgG bị biến đổi hoặc do sản xuất kháng thể kháng tiêu cầu bị ức chế.

Cơ chế làm giảm tỷ lệ mắc bệnh mảnh ghép chống túc chủ (GVHD) sau ghép tủy cũng chưa biết. Cơ chế tác dụng của IGIV trong điều trị viêm đa dây thần kinh mạn tính hủy myelin chưa được biết đầy đủ.

Dược động học

Sau khi truyền tĩnh mạch IGIV, IgG đạt được nồng độ đỉnh túc thì ở huyết thanh. Sinh khả dụng hoàn toàn và túc thì sau khi tiêm tĩnh mạch. IGIV được phân bố nhanh chóng giữa huyết tương và dịch

ngoài mạch và đạt được một cân bằng giữa các khoang trong và ngoài mạch trong vòng 3 đến 5 ngày. Nửa đời của IGIV tương tự như nửa đời của globulin miễn dịch bình thường. Tuy nhiên nửa đời của IGIV có thể thay đổi tùy theo tình trạng miễn dịch của người nhận. IgG có trong IGIV đào thải qua 2 pha, pha đầu nồng độ IgG trong huyết thanh giảm nhanh kết hợp với cân bằng giữa huyết tương và khoang ngoài mạch, tiếp theo là pha đào thải chậm. Nồng độ IgG cao và tăng chuyên hóa kết hợp với sốt và nhiễm khuẩn đã được báo cáo trùng hợp với nửa đời IgG rút ngắn. Nửa đời IgG của người có nồng độ IgG bình thường trong huyết thanh khoảng 18 - 25 ngày. Nửa đời của IGIV ở người suy giảm miễn dịch khoảng 18 - 45 ngày. Tuy nhiên có thay đổi giữa các cá nhân. Globulin miễn dịch nguyên vẹn có thể qua nhau thai với lượng tăng dần sau 30 tuần mang thai. Chưa biết IGIV có phân bố vào sữa không.

Chỉ định

Điều trị thay thế:

Suy giảm miễn dịch tiên phát kèm giảm gamma globulin huyết hoặc tồn thương chức năng miễn dịch thể dịch.

Nhiễm khuẩn tái phát ở trẻ em nhiễm HIV.

Suy giảm miễn dịch thể dịch thứ phát, đặc biệt bệnh bạch cầu lympho bào mạn hoặc u tuy xương kèm theo giảm gamma globulin huyết và nhiễm khuẩn liên tiếp

Dự phòng nhiễm khuẩn và bệnh mảnh ghép chống lại túc chủ sau khi ghép tế bào gốc tạo máu.

Điều trị điều hòa miễn dịch:

Ban xuất huyết giảm tiểu cầu vò cǎn ở người lớn và trẻ em trong trường hợp có nguy cơ chảy máu nhiều hoặc trước khi phẫu thuật. Hội chứng Guillain-Barré.

Bệnh Kawasaki.

Chống chỉ định

Chống chỉ định dùng IGIV cho những người đã có phản ứng phản vệ hoặc phản ứng toàn thân nặng đối với immunoglobulin hoặc bất kỳ thành phần nào có trong chế phẩm. Cần chuẩn bị sẵn adrenalin trước khi dùng IGIV để xử trí ngay khi xảy ra phản ứng phản vệ. Chống chỉ định sử dụng IGIV cho những người thiếu hụt IgA chọn lọc.

Thận trọng

Phải thận trọng khi truyền IGIV, đôi khi gây tụt huyết áp và có biểu hiện lâm sàng của phản ứng phản vệ, ngay cả khi người bệnh không có tiền sử mẫn cảm với globulin miễn dịch. Các phản ứng này thường xuất hiện 30 phút tới 1 giờ sau khi bắt đầu truyền và gồm có đỏ mặt, thắt ngực, rét run, sốt, chóng mặt, buồn nôn, nôn, vã mồ hôi và huyết áp tụt. Phản ứng này liên quan đến tốc độ truyền. Phải luôn có sẵn adrenalin để xử trí kịp thời.

Phải theo dõi chặt chẽ chức năng thận khi truyền IGIV vì đã gây suy thận cấp, bệnh thận hư thâm thấu. Bệnh thường xảy ra trong vòng 7 ngày khi truyền IGIV (có vẻ hay xảy ra với các sản phẩm được ổn định bằng sucrose). Phải dùng thận trọng đối với người cao tuổi, người có bệnh thận, đái tháo đường, mất thể dịch, nhiễm khuẩn huyết, paraprotein huyết, và người đang dùng thuốc có tác dụng độc với thận. Ở các người bệnh có nguy cơ về thận, tốc độ truyền và nồng độ dung dịch truyền phải tối thiểu. Phải ngừng ngay nếu thấy chức năng thận giảm.

IGIV có thể gây huyết tán do kháng globulin, phải giám sát các triệu chứng thiếu máu huyết tán.

Phải dùng thận trọng đối với người có tiền sử huyết khối hoặc có tiền sử xơ vữa động mạch hoặc bệnh tim mạch hoặc người đã biết hoặc nghi ngờ có máu tăng độ nhớt. Phải giám sát chặt chẽ trong và sau khi truyền. Ngừng truyền ngay khi có các dấu hiệu của phản ứng truyền (như sốt, rét run, buồn nôn, nôn và có khi gây sốc). Nguy cơ có thể tăng do điều trị ban đầu, khi chuyển từ biệt dược

này sang biệt dược khác, và khi gián đoạn điều trị trên 8 tuần. Khi truyền IGIV có thể gây phù phổi không do tim hoặc gây tổn thương phổi cấp do truyền, thường xảy ra trong 1 - 6 giờ sau khi truyền và có đặc điểm là suy hô hấp nặng, phù phổi, thiếu oxy huyết, chức năng thất trái bình thường và sốt. Phải dùng liệu pháp oxy và hỗ trợ hô hấp.

Thời kỳ mang thai

Chưa biết rõ IGIV có hại cho thai nhi hay không, do đó chỉ dùng IGIV cho người mang thai khi thật cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ IGIV có được phân bố vào sữa mẹ hay không.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn xảy ra khoảng 10% hoặc ít hơn khi dùng IGIV. ADR thường xảy ra ít hơn 1% ở người không suy giảm miễn dịch; ở người không có hay giảm gamma globulin huyết từ trước hay trong vòng 8 tuần trước chưa dùng IGIV cũng có thể xảy ra phản ứng không mong muốn. Đa số ADR do IGIV tỏ ra có liên quan đến tốc độ truyền hơn là với liều và có thể làm nhẹ các phản ứng bằng giảm tốc độ truyền hoặc tạm thời ngừng truyền.

ADR: Chưa xác định được tần xuất.

Tim mạch: Cảm giác bó ngực, phù, mặt bừng đỏ, tăng hoặc giảm huyết áp, đánh trống ngực, tim đập nhanh.

Hệ thần kinh trung ương: Lo âu, hội chứng viêm màng não vô khuẩn, rét run, chóng mặt, buồn ngủ, mệt mỏi, sốt, đau đầu, cảm gắt, li bì, choáng váng, khó chịu, đau nửa đầu, đau.

Da liễu: Thâm tím, châm xuất huyết, ngứa, ban xuất huyết, phát ban, mày đay.

Tiêu hóa: Đau quặn bụng, đau bụng, ỉa chảy, khó tiêu, buồn nôn, nôn.

Huyết học: Thiếu máu, thiếu máu huyết tán tự miễn, giảm hematocrit, tan huyết.

Gan: Tăng bilirubin, LDH tăng, test chức năng gan tăng.

Tại chỗ: Đau hoặc kích ứng vùng tiêm.

Cơ xương thần kinh: Đau khớp, đau lưng hoặc khớp háng. Chuột rút ở chân, co cơ.

Thận: Suy thận cấp, hoại tử ống thận cấp, vô niệu, nitơ urê huyết tăng, creatinin huyết tăng, thiểu niệu, bệnh ống thận giàn, bệnh thận hư thâm thấu.

Hô hấp: Hen nặng lên, ho, khó thở, viêm họng, viêm mũi.

Biểu hiện khác: Phản vệ, vã mồ hôi, hội chứng giả cúm.

Hướng dẫn cách xử trí các ADR

Các ADR thường liên quan đến tốc độ truyền, nên phải theo dõi chặt trong và sau khi truyền. Phản ứng do truyền thường xảy ra trong vòng 30 phút đến 1 giờ, hội chứng màng não vô khuẩn xuất hiện từ vài giờ đến 2 ngày, creatinin huyết và nitơ urê huyết cũng tăng 1 - 2 ngày sau khi truyền. Phải giảm tốc độ truyền hoặc ngừng truyền tạm thời để theo dõi. Khoảng 55% các báo cáo tổn thương thận có liên quan đến điều trị ban xuất huyết giảm tiểu cầu; dưới 5% ở người suy giảm miễn dịch tiên phát.

Để giảm nguy cơ suy thận cấp ở người tiêm IGIV, phải bù nước đầy đủ cho người bệnh trước khi truyền, không được vượt quá liều khuyến cáo và phải giám sát chức năng thận. Ngoài ra, nếu phải dùng thuốc cho người có nguy cơ bị suy thận cấp, có thể phải cân nhắc giảm liều, nồng độ, và/hoặc tốc độ truyền.

Khi có các dấu hiệu của viêm màng não vô khuẩn, phải thăm khám kỹ để loại trừ các nguyên nhân khác của viêm màng não. Trong đa số các trường hợp thông báo, hội chứng viêm màng não vô khuẩn hết trong vài ngày (3 - 5 ngày) không để lại di chứng.

Tổn thương phổi cấp do truyền (phù phổi không do tim) thường

xảy ra trong vòng 1 - 6 giờ sau khi truyền. Xử trí bằng liệu pháp oxy và hỗ trợ hô hấp.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Cách pha, liều lượng và phác đồ điều trị có thể thay đổi giữa các biệt dược. Cần phải đọc kỹ hướng dẫn của nhà sản xuất trước khi dùng. Thuốc dùng để truyền tĩnh mạch trong 2 - 24 giờ. Khi điều trị đầu tiên, phải dùng liều thấp và tốc độ truyền chậm nhất có thể. Phải dùng dây truyền riêng không chung với các thuốc khác. Nếu dùng lại dây đã dùng, phải tráng bằng nước muối đăng trưng trước khi truyền. Trước khi truyền, phải làm ấm lọ thuốc tới nhiệt độ phòng. Nếu truyền dung dịch có nồng độ bằng hoặc trên 10%, phải dùng tĩnh mạch lớn để tránh gây đau chỗ tiêm. Đối với người có nguy cơ suy thận, phải giảm liều, tốc độ truyền và/hoặc nồng độ thuốc. Phải sẵn sàng adrenalin trong khi truyền.

Liều lượng:

Trẻ em nhiễm HIV, dự phòng nhiễm khuẩn: 400 mg/kg, cách 2 - 4 tuần 1 lần.

Trẻ em và người lớn:

Suy giảm miễn dịch tiên phát:

Phải điều chỉnh liều/số lần tiêm dựa trên nồng độ IgG huyết thanh mong muốn và đáp ứng lâm sàng. Liều dao động trong phạm vi: 200 - 800 mg/kg mỗi tháng.

Carimune NF: 200 mg/kg, cách nhau 4 tuần 1 lần. Có thể tăng lên 300 mg/kg cách nhau 4 tuần hoặc có thể tăng số lần tiêm dựa trên đáp ứng người bệnh

Flebogamma, Gammagard Liquid, Gammagard S/D, Gamunex, Octagam: 300 - 600 mg/kg cách nhau 3 - 4 tuần; điều chỉnh dựa trên liều lượng, khoảng cách cho thuốc và nồng độ IgG giám sát trong huyết thanh.

Privigen: 200 - 800 mg/kg, cách 3 - 4 tuần 1 lần. Điều chỉnh dựa trên liều lượng, khoảng cách cho thuốc và nồng độ IgG trong huyết thanh.

Bệnh bạch cầu mạn lympho bào:

Gammagard S/D 400 mg/kg/liều, cách 3 - 4 tuần 1 lần.

Ban xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn (miễn dịch):

Carimune NF: Cấp tính: 400 mg/kg/ngày, dùng trong 2 - 5 ngày. Mạn tính: 400 mg/kg khi cần để duy trì số lượng tiểu cầu $\geq 30\,000/\text{mm}^3$ hoặc để kiểm soát xuất huyết nhiều có thể tăng liều nếu cần. Phạm vi: 800 - 1 000 mg/kg.

Gammagard S/D: Điều trị tấn công: Ngày đầu 800 - 1 000 mg/kg, có thể tiêm nhắc lại vào ngày thứ 3 hoặc cho 400 mg/kg/ngày trong 2 đến 5 ngày. Có thể điều trị lại nếu lại xuất hiện giảm tiểu cầu mạnh. Gamunex: 1 000 mg/kg/ngày, dùng trong 1 - 2 ngày hoặc 400 mg/kg/ngày, dùng trong 5 ngày.

Privigen: 1 000 mg/kg/ngày, dùng trong 2 ngày liền.

Viêm đa dây thần kinh hủy myelin mạn tính:

Gamunex: Liều tấn công 2 000 mg/kg chia ra trong 2 - 4 ngày liền. Liều duy trì: 1 000 mg/kg/ngày, dùng trong 1 ngày, cách 3 tuần dùng 1 lần hoặc 500 mg/kg/ngày, dùng trong 2 ngày liên tiếp, cách 3 tuần dùng lặp lại.

Bệnh Kawasaki:

Bắt đầu liệu pháp IGIV trong vòng 10 ngày từ ngày khởi đầu bệnh Kawasaki. Phải dùng phối hợp với aspirin: 80 - 100 mg/kg/ngày chia làm 4 liều nhỏ dùng trong 14 ngày; khi giảm sốt, liều aspirin 3 - 5 mg/kg, ngày uống 1 lần, dùng trong ≥ 6 - 8 tuần.

Gammagard S/D: 1 000 mg/kg 1 liều duy nhất truyền trong 10 giờ, hoặc 400 mg/kg/ngày, dùng trong 4 ngày. Bắt đầu trong vòng 7 ngày khi bắt đầu sốt.

Ghép tế bào gốc tạo máu kèm gamma globulin huyết:

Trẻ em: 400 mg/kg mỗi tháng; tăng liều hoặc số lần để duy trì nồng độ IgG > 400 mg/dl.

Thiếu niên và người lớn: 500 mg/kg/tuần.

Hội chứng Guillain-Barré:

Trẻ em và người lớn: Có nhiều phác đồ đã được dùng trong đó có: 400 mg/kg/ngày trong 5 ngày hoặc 2 000 mg/kg chia thành nhiều liều nhỏ, dùng trong 2 ngày.

Tương tác thuốc

Vắc xin sống: Các chế phẩm globulin miễn dịch không thấy cần trích đáp ứng miễn dịch đối với vắc xin virus cúm sống nhỏ mũi, vắc xin virus bệnh sốt vàng sống, vắc xin thương hàn sống loại uống, hoặc vắc xin bại liệt uống (OPV). Các loại vắc xin sống đó có thể dùng đồng thời hoặc bắt cứ lúc nào trước hay sau khi tiêm globulin miễn dịch.

Kháng thể có trong globulin miễn dịch có thể cản trich đáp ứng miễn dịch đối với vắc xin virus sởi sống, vắc xin virus quai bị sống, vắc xin virus rubella sống, vắc xin virus thủy đậu sống. Các loại vắc xin này không được dùng đồng thời và phải cho cách ít nhất 3 tuần trước hoặc 3 tháng sau globulin miễn dịch.

Vắc xin bất hoạt và giải độc tố: Các loại vắc xin bất hoạt và giải độc tố có thể cho đồng thời, nhưng phải ở vị trí khác và dung cụ tiêm riêng biệt, bắt cứ lúc nào, trước hay sau globulin miễn dịch mà không gây tác dụng lâm sàng quan trọng đến đáp ứng miễn dịch của các vắc xin đó. Vắc xin virus viêm gan A bất hoạt có thể cho đồng thời với globulin miễn dịch nhưng ở vị trí khác và bom tiêm riêng.

Xét nghiệm lâm sàng: Test huyết học miễn dịch: Vì globulin miễn dịch chứa các kháng thể nhóm máu, test Coombs có thể dương tính nhất thời. Test glucose cũng có thể dương tính giả vì một số chế phẩm (octagam) chứa maltose và xét nghiệm glucose bằng phương pháp không đặc hiệu.

Độ ổn định và bảo quản

Phải tham khảo hướng dẫn của các nhà sản xuất.

Bảo quản ở nhiệt độ không vượt quá 25 °C, tránh ánh sáng. Không được làm đông lạnh.

Sau khi pha thuốc: Phải dùng ngay. Tuy nhiên, độ ổn định lý hóa của dung dịch đã được chứng minh trong 2 giờ ở nhiệt độ không vượt quá 25 °C.

Tương kỵ

Không được trộn với bất cứ chất hoặc thuốc nào.

Thông tin qui chế

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

GLUCAGON

Tên chung quốc tế: Glucagon.

Mã ATC: H04AA01.

Loại thuốc: Thuốc chống hạ glucose huyết; chất phụ trợ chẩn đoán; thuốc chống co thắt; thuốc giải độc (do thuốc chẹn beta - adrenergic).

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột pha tiêm: Lọ 1 mg (1 đơn vị), 10 mg (10 đơn vị) glucagon, dạng muối hydroclorid. Có kèm theo dung môi pha tiêm.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Glucagon là hormon polypeptid nội sinh do các tế bào alpha của đảo Langerhans tụ sản xuất. Glucagon có tác dụng làm tăng nồng

độ glucose huyết bằng cách kích thích phân giải glycogen và tân tao glucose ở gan. Glucagon hoạt hóa adenylcyclase để xúc tác chuyển ATP thành AMP vòng, đặc biệt ở gan và ở mô mỡ. Sự tạo thành AMP vòng khởi động một loạt các phản ứng trong tế bào bao gồm hoạt hóa phosphorylase làm thúc đẩy giáng hóa glycogen thành glucose. Nồng độ glucose huyết tăng trong vài phút. Tiết glucagon được kích thích khi nồng độ glucose huyết thấp hoặc khi nồng độ insulin huyết thanh cao. Nói chung, tác dụng của glucagon đối kháng insulin, tuy vậy, glucagon đã được báo cáo kích thích tiết insulin ở người khỏe mạnh và ở người đái tháo đường typ 2. Glucagon cũng tăng cường sử dụng glucose ở ngoại biên.

Cường độ tác dụng tăng glucose huyết của glucagon phụ thuộc vào dự trữ glycogen ở gan và sự hiện diện của phosphorylase. Tác dụng của glucagon không bị các thuốc hủy giao cảm như dihydroergotamin chẹn lại. Tác dụng tăng glucose huyết của glucagon tăng và kéo dài khi dùng đồng thời với epinephrin. Glucagon có tác dụng ngoài gan không phụ thuộc vào tác dụng tăng glucose huyết, glucagon làm thư giãn cơ trơn của dạ dày, tá tràng, ruột non và đại tràng, tuy cơ chế tác dụng chưa xác định. Glucagon cũng ức chế bài tiết của dạ dày, tuy.

Glucagon có tác dụng làm tăng co sợi cơ tim và điều hòa nhịp tim. Sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh ở động vật gây mê, glucagon làm hạ huyết áp. Glucagon cũng làm giảm nồng độ amino nitrogen trong huyết tương, làm tăng bài tiết các chất điện giải qua thận, làm giảm tổng hợp protein và mỡ, làm tăng tốc độ chuyển hóa. Nếu điều trị kéo dài, glucagon có thể gây tác dụng đái tháo đường kéo dài trong một số ngày.

Trong điều trị, glucagon có thể được chiết xuất từ nguồn động vật, nhưng hiện nay phổ biến hơn là được sản xuất bằng kỹ thuật DNA tái tổ hợp. Glucagon được dùng dưới dạng hydroclorid, nhưng liều thường được tính theo glucagon (một đơn vị tương đương với 1 mg glucagon).

Dùng glucagon trong chẩn đoán: Sử dụng tác dụng ức chế vận động đường tiêu hóa của glucagon để giảm trương lực và gây thư giãn đường tiêu hóa, sẽ tạo thuận lợi cho xét nghiệm X-quang và nội soi.

Dược động học

Vì bản chất của glucagon là một polypeptid, nên glucagon bị phá hủy ở đường tiêu hóa, do đó phải dùng đường tiêm.

Sau khi tiêm glucagon, nồng độ glucose tối đa trong huyết tương đạt được trong vòng 30 phút, tác dụng tăng glucose huyết kéo dài trong khoảng 60 - 90 phút. Sau khi tiêm tĩnh mạch liều 0,25 - 0,5 mg, tác dụng giãn cơ trơn đường tiêu hóa xảy ra trong vòng 1 phút và kéo dài 9 - 17 phút. Sau khi tiêm bắp tiêu duy nhất 1mg, tác dụng giãn cơ trơn đường tiêu hóa xảy ra trong vòng 8 - 10 phút và kéo dài 12 - 27 phút. Thể tích phân bố là 0,25 lít/kg. Nửa đời của glucagon trong huyết tương khoảng 8 đến 18 phút. Độ thanh thải là 13,5 ml/phút/kg. Glucagon giáng hóa mạnh ở gan, thận và huyết tương.

Chỉ định

Điều trị cấp cứu hạ glucose huyết nặng ở người đái tháo đường khi dùng insulin hoặc thuốc uống hạ glucose huyết.

Người bệnh tâm thần trong liệu pháp gây sốc bằng insulin.

Trong khoa X-quang (giúp chẩn đoán) để xét nghiệm X-quang hoặc nội soi thực quản, dạ dày, tá tràng ruột non và đại tràng.

Điều trị triệu chứng cho những người ngộ độc/quá liều thuốc chẹn thụ thể beta: Tiêm tĩnh mạch glucagon liều cao để điều trị tác dụng độc với tim, đặc biệt, trị nhịp tim chậm và hạ huyết áp, khi dùng quá liều các thuốc ức chế beta.

Chống chỉ định

Quá mẫn với glucagon.

U tể bào ura crom.

Không nên dùng glucagon để điều trị ngạt do đẻ hoặc hạ glucose huyết cho trẻ sơ sinh thiếu tháng hoặc có trọng lượng khi sinh thấp. Glucagon ít hoặc không có tác dụng trong điều trị hạ glucose huyết khi dự trữ glycogen ở gan bị cạn kiệt như khi thiếu ăn, suy thượng thận hoặc hạ glucose huyết mạn tính.

Thận trọng

Người có u đảo tụy (u tiết insulin) và/hoặc u tể bào ura crom: Glucagon kích thích giải phóng các catecholamin từ u tể bào ura crom, dẫn đến tăng huyết áp và kích thích giải phóng insulin từ u đảo tụy, dẫn đến hạ glucose huyết. Glucagon đã được dùng trong chẩn đoán u tể bào ura crom và u đảo tụy, nhưng việc sử dụng này không được khuyến cáo vì lý do an toàn.

Dùng glucagon để chẩn đoán ở người có tiền sử đái tháo đường. Người dị ứng với protein lợn hoặc bò có thể dị ứng với glucagon vì glucagon có nguồn gốc từ lợn hoặc bò.

Thời kỳ mang thai

Dùng glucagon cho người mang thai chưa thấy có tác dụng phụ đặc biệt đối với bào thai.

Thời kỳ cho con bú

Không có nguy cơ đối với trẻ bú mẹ khi dùng glucagon cho người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khoảng 50% người bệnh dùng glucagon có những khó chịu, thường là khó chịu nhẹ.

Thường gặp, ADR >1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn và nôn.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Toàn thân: Phản ứng dị ứng. Hạ kali huyết khi dùng liều cao (10 mg).

Da: Phát ban dị ứng da.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Glucagon là protein vì vậy nên xem xét về khả năng gây phản ứng quá mẫn của thuốc.

Nên thử phản ứng dị ứng với glucagon bằng test trong da trước khi dùng thuốc, đặc biệt cho người dị ứng với protein lợn hoặc bò. Nên ngừng điều trị bằng glucagon nếu phản ứng quá mẫn xảy ra trong khi điều trị.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Glucagon và glucagon hydrochlorid có thể tiêm dưới da, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch. Pha loãng glucagon với dung môi kèm theo hướng dẫn: Thêm 1 ml dung môi vô khuẩn vào lọ chứa 1 mg thuốc để có dung dịch chứa 1 mg/ml. Không được dùng dung dịch có nồng độ trên 1 mg/ml. Dung dịch hòa tan phải trong và phải dùng ngay. Phần còn lại không dùng phải bỏ đi.

Liều lượng:

Hạ glucose huyết nghiêm trọng (hỗn mê do insulin):

Người lớn và trẻ em trên 20 kg: Liều thông thường (tiêm dưới da, bắp, tĩnh mạch): 1 mg.

Trẻ em cân nặng dưới 20 kg: 0,5 mg. Một cách khác: 20 - 30 microgam/kg.

Sau khi người bệnh tỉnh, đáp ứng, phải bổ sung hydrat carbon để phục hồi glycogen ở gan và ngăn chặn hạ glucose huyết tái phát.

Nếu trong vòng 15 phút sau khi dùng thuốc, người bệnh không tỉnh có thể cho thêm một liều và cho tiêm tĩnh mạch dextrose.

Xét nghiệm X-quang đường tiêu hóa (giúp chẩn đoán) ở người lớn: Tiêm bắp 1 - 2 mg hoặc tiêm tĩnh mạch 0,25 - 2 mg, phụ thuộc vào thời gian bắt đầu tác dụng và thời gian tác dụng cần thiết cho xét nghiệm đặc hiệu. Do dạ dày ít nhạy cảm với glucagon, nhà sản xuất khuyến cáo dùng liều 0,5 mg tiêm tĩnh mạch hoặc 2 mg tiêm bắp khi muốn dạ dày thư giãn.

Đối với đại tràng: 2 mg tiêm bắp 1 liều duy nhất trước khi bắt đầu làm thủ thuật.

Quá liều thuốc chẹn calci hoặc chẹn beta:

Liều ban đầu tiêm tĩnh mạch 50 microgam/kg trong 1 - 2 phút; nếu không hiệu quả, cho liều cao hơn, có thể tới 10 mg đối với một số người lớn. Trong nhiều trường hợp, tiếp theo liều ban đầu, có thể cho truyền tĩnh mạch liên tục với tốc độ 2 - 5 mg/giờ (tối đa 10 mg/giờ), pha loãng với dextrose 5%; tốc độ truyền sau đó có thể giảm dần theo đáp ứng.

Chú ý: Khi cần dùng các liều lớn hơn 2 mg, không pha thuốc bằng dung môi kèm theo bột thuốc mà pha bằng nước cất pha tiêm để giảm thiểu khả năng bị viêm tĩnh mạch huyết khối, ngô độc thần kinh hoặc úc ché cơ tim, gây ra bởi chất bảo quản phenol có sẵn trong dung môi của nhà sản xuất.

Tương tác thuốc

Có thể dùng glucagon và glucose cùng nhau mà không làm giảm tác dụng của mỗi thuốc.

Khi sử dụng đồng thời glucagon và thuốc kháng cholinergic, không có hiệu quả hơn khi dùng một thuốc mà lại làm tăng tác dụng phụ. Dùng đồng thời với các dẫn xuất cumarin hoặc indandion chống đông, glucagon có thể làm tăng tác dụng chống đông của chúng.

Glucagon làm tăng tác dụng của thuốc kháng vitamin K.

Glucagon làm tăng tác dụng chống đông máu của warfarin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản glucagon ở 20 - 25 °C.

Dung dịch thuốc pha với dung môi đi kèm, bảo quản ở 2 - 8 °C, giữ được hiệu lực trong vòng 48 giờ. Tránh để đông lạnh.

Dung dịch glucagon pha với nước cát để tiêm phải sử dụng ngay.

Sử dụng dung dịch glucagon khi dung dịch còn trong và có độ lỏng như nước.

Tương kỵ

Glucagon có thể kết tủa trong dung dịch nước muối và trong các dung dịch có pH 3 đến 9,5.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng quá liều glucagon gồm buồn nôn, nôn, giảm trương lực cơ và/hoặc đau và/hoặc chảy.

Do glucagon có nửa đời ngắn, điều trị quá liều glucagon chủ yếu là điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ và có thể sử dụng những biện pháp sau:

Theo dõi nồng độ điện giải trong huyết thanh, đặc biệt nồng độ kali và điều trị hạ kali huyết bằng bổ sung kali. Bổ sung dịch khi cần.

Theo dõi nồng độ glucose huyết.

Theo dõi huyết áp, đặc biệt cần phải điều trị tăng huyết áp và mạch nhanh cho những người có bệnh mạch vành hoặc u tể bào ura crom. Nếu người bệnh tăng huyết áp đột ngột có thể tiêm tĩnh mạch 5 - 10 mg phentolamin mesylate để kiểm soát huyết áp.

Sử dụng các thuốc lợi niệu mạnh, thải tách màng bụng, thải tách thận nhân tạo vẫn chưa được chứng minh là có hiệu quả trong điều trị quá liều glucagon.

Thông tin qui chế

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

GLUCOSE (Dextrose)

Tên chung quốc tế: Glucose/Dextrose.

Mã ATC: B05CX01; V04CA02; V06DC01.

Loại thuốc: Dịch truyền/chất dinh dưỡng.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch glucose 5%, đẳng trương với huyết thanh; dung dịch ưu trương 10%; 15%; 30%; 40%; 50% đựng trong ống tiêm 5 ml, trong chai 100 ml, 250 ml, 500 ml.

Dạng bột dùng để pha uống.

Viên nén 10 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Glucose là đường đơn 6 carbon, chất phẩm của glucose được dùng theo đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch để điều trị thiếu hụt glucose và dịch. Glucose thường được dùng để cung cấp năng lượng theo đường tiêm cho người bệnh và dùng cùng với các dung dịch điện giải để phòng và điều trị mất nước do ỉa chảy cấp. Glucose còn được sử dụng để điều trị chứng hạ glucose huyết. Khi làm test dung nạp glucose, thì dùng glucose theo đường uống. Các dung dịch glucose còn được sử dụng làm chất vận chuyển các thuốc khác.

Dung dịch có nồng độ glucose khan 5,05% hoặc nồng độ glucose monohydrat 5,51% được coi là đẳng trương với máu, bởi vậy dung dịch glucose 5% hay được dùng nhất trong bồi phụ nước theo đường tĩnh mạch ngoại vi. Các dung dịch glucose có nồng độ cao hơn 5% là các dung dịch ưu trương và thường được dùng để cung cấp hydrat carbon (dung dịch 50% dùng để điều trị những trường hợp hạ glucose huyết nặng).

Dược động học

Sau khi uống, glucose hấp thu rất nhanh ở ruột. Ở người bệnh bị hạ glucose huyết thì nồng độ đỉnh trong huyết tương xuất hiện 40 phút sau khi uống. Glucose chuyển hóa thành carbon dioxyd và nước, đồng thời giải phóng ra năng lượng.

Chỉ định

Làm test dung nạp glucose (uống).

Thiếu hụt hydrat carbon và dịch.

Phòng và điều trị mất nước do ỉa chảy cấp.

Hạ glucose huyết do suy dinh dưỡng, do ngộ độc rượu, do tăng chuyển hóa khi bị stress hay chấn thương.

Điều trị cấp cứu trong tình trạng có tăng kali huyết (dùng cùng với calci và insulin).

Điều trị nhiễm thể ceton do đái tháo đường (sau khi đã điều chỉnh glucose huyết và phải đi kèm với truyền insulin liên tục).

Chống chỉ định

Người bệnh không dung nạp được glucose.

Mất nước nhẹ nhàng nếu chưa bù đủ các chất điện giải.

Út nước.

Hạ kali huyết.

Hôn mê tăng thâm thấu. Nghiêm toan.

Vô niệu.

Bị chảy máu trong sọ hoặc trong tủy sống (không được dùng dung dịch glucose ưu trương cho các trường hợp này).

Mê sảng rượu kèm mất nước, ngộ độc rượu cấp. Không được dùng dung dịch glucose cho người bệnh sau cơn tai biến mạch não vì glucose huyết cao ở vùng thiếu máu cục bộ chuyển hóa thành acid lactic làm chết tế bào não.

Thận trọng

Phải theo dõi đều đặn glucose huyết, cân bằng nước và các chất

điện giải. Cần bổ sung các chất điện giải nếu cần.

Không truyền dung dịch glucose cùng với máu qua một bộ dây truyền vì có thể gây tan huyết và tắc nghẽn.

Truyền glucose vào tĩnh mạch có thể dẫn đến rối loạn dịch và điện giải như hạ kali huyết, hạ magnesi huyết, hạ phospho huyết.

Truyền lâu hoặc truyền nhanh một lượng lớn dung dịch glucose đẳng trương có thể gây phù hoặc ngộ độc nước.

Truyền kéo dài hoặc nhanh một lượng lớn dung dịch glucose ưu trương có thể gây mất nước té bào do tăng glucose huyết.

Không được truyền dung dịch glucose ưu trương cho người bệnh bị mất nước vì tình trạng mất nước sẽ nặng thêm do bị lợi niệu thâm thấu. Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân bị đái tháo đường (truyền nhanh có thể dẫn đến tăng glucose huyết), bệnh nhân bị suy dinh dưỡng, thiếu thiamin, không dung nạp glucose, bệnh nhân bị sốc nhiễm khuẩn, sốc, chấn thương.

Thời kỳ mang thai

Dùng được cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

An toàn đối với người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Đau tại chỗ tiêm tĩnh mạch, nhất là khi dùng dung dịch glucose ưu trương thường có pH thấp.

Kích ứng tĩnh mạch, viêm tắc tĩnh mạch, hoại tử chỗ tiêm nếu thuốc thoát ra ngoài mạch.

It gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Rối loạn nước và điện giải (hạ kali huyết, hạ magnesi huyết, hạ phospho huyết).

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Phù hoặc ngộ độc nước (do truyền kéo dài hoặc truyền nhanh một lượng lớn dung dịch đẳng trương).

Mất nước do hậu quả của glucose huyết cao (khi truyền kéo dài hoặc quá nhanh các dung dịch ưu trương).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Giảm liều và/hoặc tiêm insulin, nếu đường huyết tăng cao hoặc có đường niệu.

Điều chỉnh cân bằng nước và điện giải.

Điều chỉnh thể tích dịch truyền và tốc độ truyền.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Nuôi dưỡng bằng đường tĩnh mạch có thể thực hiện qua tĩnh mạch ngoại vi hoặc tĩnh mạch trung tâm lớn hơn. Chỉ định dùng qua đường tĩnh mạch ngoại vi khi chỉ cần nuôi dưỡng người bệnh trong một thời gian ngắn; hoặc khi bổ trợ thêm cho nuôi dưỡng theo đường tiêu hóa; hoặc khi người bệnh có nhiều nguy cơ tai biến nếu truyền qua đường tĩnh mạch trung tâm. Các tĩnh mạch ngoại vi dễ bị viêm tắc, nhất là khi dung dịch có độ thẩm thấu lớn hơn 600 mOsm/lít, do đó không nên truyền vào tĩnh mạch ngoại vi các dịch truyền có nồng độ glucose cao hơn 10%. Nếu buộc phải truyền qua tĩnh mạch ngoại vi thì phải truyền chậm (tốc độ truyền dung dịch glucose 50% trong trường hợp này chỉ nên 3 ml/phút). Phải truyền các dung dịch glucose ưu trương theo đường tĩnh mạch trung tâm vì ở đây dung dịch glucose được pha loãng nhanh hơn, tuy vậy không nên truyền lâu dài và phải thay đổi vị trí truyền.

Trong nuôi dưỡng theo đường tĩnh mạch, có thể truyền dung dịch glucose đồng thời với các dung dịch có acid amin hoặc nhũ tương mỡ (truyền riêng rẽ hoặc cùng nhau bằng hỗn hợp "3 trong 1" chứa trong cùng một chai).

Cung cấp glucose cho người bệnh suy dinh dưỡng, hoặc người bệnh

rối loạn chuyển hóa do stress sau mổ phải bắt đầu từ từ do khả năng sử dụng glucose của người bệnh tăng lên dần dần. Nhiều người bệnh được nuôi dưỡng theo đường tiêm truyền bị tăng glucose huyết. Cần phải xác định nguyên nhân và điều chỉnh bằng các biện pháp không phải insulin trước khi sử dụng insulin nếu có thể được. Cần truyền tốc độ đều không ngừng đột ngột, tránh thay đổi glucose huyết.

Tùy trường hợp có thể dùng insulin kèm thêm, ví dụ điều trị nhiễm toan do đái tháo đường. Nếu dùng insulin thì phải theo dõi thường xuyên glucose huyết của người bệnh và điều chỉnh liều insulin. Tuy insulin làm tăng tác dụng nuôi dưỡng theo đường tiêm truyền, nhưng vẫn cần phải thận trọng khi dùng để tránh nguy cơ hạ glucose huyết và do insulin làm tăng lắng đọng acid béo ở các mô dự trữ mỡ khiến cho chúng ít vào được các đường chuyển hóa quan trọng. Nếu cần thiết, có thể tiêm insulin vào dưới da hoặc vào tĩnh mạch, hoặc cho thêm vào dịch truyền nuôi dưỡng. Một khi người bệnh đã ổn định với một liều insulin nhất định thì tiêm insulin riêng rẽ sẽ có lợi hơn về kinh tế, tránh lắng đọng phì phì bô dịch truyền khi cần thay đổi liều insulin. Dùng insulin người là tốt nhất vì ít ảnh hưởng đến miễn dịch nhất. Liều dùng insulin là theo kinh nghiệm và điều kiện thực tế (ví dụ có thể dùng một nửa hoặc một phần ba liều cần dùng ngày hôm trước cùng với dịch truyền nuôi dưỡng hàng ngày). Cần tôn trọng các bước chuẩn bị và pha dịch truyền để giảm thiểu biến động hoạt tính của insulin do hiện tượng hấp phụ gây ra.

Liều dùng:

Liều dùng thay đổi tùy theo nhu cầu của từng người bệnh. Phải theo dõi chặt chẽ glucose huyết của người bệnh. Liều glucose tối đa khuyên dùng là 500 - 800 mg cho 1 kg thể trọng trong 1 giờ. Để làm giảm áp lực não - tuy và phù nề do ngộ độc rượu, dùng dung dịch uretral 25 đến 50%.

Tương kỵ:

Trước khi pha thêm bất kỳ một thuốc gì vào dung dịch glucose để truyền phải kiểm tra xem có phù hợp không.

Dung dịch chứa glucose và có pH < 6 có thể gây kết tủa indomethacin.

Độ ổn định và bảo quản:

Chế phẩm đóng trong lọ kín, ở nhiệt độ không quá 25 °C. Không đông lạnh.

Thông tin qui chế:

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

Tên thương mại:

Dextrose; 5D; Fluidex 5; Glucolife; IVGlu...

GLUTETHIMID

Tên chung quốc tế: Glutethimide.

Mã ATC: N05CE01.

Loại thuốc: An thần gây ngủ.

Dạng thuốc và hàm lượng:

Viên nang 500 mg.

Viên nén 250 mg, 500 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng:

Glutethimid là một dẫn chất piperidinedion có cấu trúc liên quan với methyprylon. Glutethimid có tác dụng ức chế hệ TKTW tương tự các barbiturat. Ở liều gây ngủ, glutethimid ức chế TKTW, gây giấc ngủ sâu và yên tĩnh. Liều cao hơn có thể gây hôn mê, đồng

thời ức chế các trung tâm hô hấp và vận mạch; có thể gây tử vong do suy hô hấp, hạ huyết áp, phù nề hoặc những biến chứng do hôn mê kéo dài.

Ngoài tác dụng trên TKTW, glutethimid có tác dụng kháng cholinergic, thể hiện bằng giãn đồng tử, ức chế tiết nước bọt và nhu động ruột. Liều độc của thuốc thường gây giãn đồng tử đáng kể, liệt ruột, mất trương lực bàng quang. Liều gây ngủ không có tác dụng giảm đau, hạ nhiệt, chống co giật, chống nôn hay trị ho. Glutethimid gây cảm ứng enzym của microsom ở gan và do vậy có thể ảnh hưởng tới chuyển hóa các thuốc khác.

Dược động học:

Glutethimid hấp thu thất thường qua đường tiêu hóa. Tác dụng của thuốc xuất hiện nhanh, giấc ngủ thường đến trong vòng 30 phút và kéo dài 4 - 8 giờ sau khi uống. Glutethimid phân bố rộng vào các mô, đặc biệt mô mỡ. Thuốc qua nhau thai và một lượng nhỏ bài tiết vào sữa mẹ. Khoảng 54% thuốc liên kết với protein. Nồng độ thuốc trong huyết thanh giảm theo hai pha; nửa đời của pha đầu khoảng 4 giờ và của pha sau là 10 - 12 giờ. Liều điều trị hầu như được chuyển hóa hoàn toàn trong gan bằng cách hydroxy hóa. 4-hydroxy-2-ethyl-2-phenylglutarimid (4-HG) là một chất chuyển hóa tích lũy trong huyết tương và mô (kể cả não) ở người bệnh đã uống liều cao glutethimid. Những nghiên cứu gần đây cho thấy 4-HG là thành phần gây độc chủ yếu của glutethimid. Khoảng 2% liều dùng được chuyển hóa thành glutaconimid có tác dụng gây ngủ nhẹ. Thuốc chủ yếu bài tiết qua nước tiểu dưới dạng liên hợp glucuronid, chỉ gần 2% bài tiết dưới dạng không đổi. Khoảng 1 - 2% liều dùng được bài tiết qua phân.

Chỉ định:

Điều trị mất ngủ trong thời gian ngắn, khoảng 3 - 7 ngày. Tuy nhiên, vì thuốc có thể gây ngộ độc cấp và mạn tính và tác dụng không hơn gì các thuốc an thần gây ngủ khác, nên hiện nay glutethimid được thay thế bằng các thuốc an thần gây ngủ hiệu quả và an toàn hơn.

Chống chỉ định:

Người mẫn cảm với glutethimid; loạn chuyển hóa porphyrin; đau không kiểm soát được; suy thận nặng và trẻ em.

Thận trọng:

Thận trọng khi dùng cho người mắc một số bệnh có thể bị nặng thêm do tác dụng kháng cholinergic của thuốc như phì đại tuyến tiền liệt, loét tiêu hóa, hẹp, tắc môn vị tá tràng, tắc cổ bàng quang, glôcôm góc đóng, hoặc loạn nhịp tim.

Thận trọng khi dùng cho người trầm cảm, người có ý định tự sát hoặc người có tiền sử nghiện thuốc. Không được kê đơn một lượng lớn thuốc.

Vì thuốc có khả năng gây nghiện nên không được dùng dài ngày. Liều dùng giảm từ từ sau vài ngày hoặc vài tuần. Nếu có triệu chứng cai thuốc, nên duy trì hoặc tăng nhẹ liều cho đến khi hết các triệu chứng. Người bệnh cần được theo dõi cẩn thận, nhập viện và điều trị hỗ trợ khi cần.

Thời kỳ mang thai:

Chưa có các nghiên cứu trên người và động vật về các tác dụng của glutethimid ở thời kỳ mang thai. Tuy nhiên, dùng dài ngày glutethimid trong khi có thai có thể gây lệ thuộc thuốc và dẫn đến triệu chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh.

Thời kỳ cho con bú:

Glutethimid bài tiết qua sữa mẹ; dùng thuốc cho bà mẹ cho con bú có thể gây buồn ngủ cho trẻ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

TKTW: Buồn ngủ vào ban ngày.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Da: Nổi ban da.

TKTW: Nhìn mờ, động tác vụng về hoặc không đứng vững, lú lẫn, chóng mặt, choáng váng, nhức đầu.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu: Rối loạn tạo máu (viêm họng và sốt, chảy máu bất thường hoặc có các vết bầm tím, mệt mỏi bất thường).

TKTW: Phản ứng nghịch thường (kích động).

Triệu chứng cai thuốc: Có thể xảy ra sau khi ngừng thuốc và cần phải được theo dõi: Co giật, nhịp nhanh, áo giác, hay mơ, co thắt cơ, buồn nôn hoặc nôn, cơn ác mộng, co thắt hoặc đau dạ dày, run, rối loạn giấc ngủ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng thuốc khi thấy có phản ứng phụ xảy ra.

Liều lượng và cách dùng

Uống 250 - 500 mg vào lúc đi ngủ; có thể cho dùng liều nhắc lại, nếu cần, nhưng không ít hơn 4 giờ trước khi người bệnh thức dậy.

Chỉ dùng từ 3 - 7 ngày.

Đối với người cao tuổi, liều ban đầu 250 mg không được vượt quá 500 mg lúc đi ngủ. Liều phải điều chỉnh theo hiệu quả điều trị và khả năng dung nạp thuốc của người bệnh.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời glutethimid với rượu hoặc các thuốc có tác dụng úc chế TKTW có thể làm tăng tác dụng trên TKTW của các thuốc kê trên hoặc của glutethimid; cần thận trọng khi dùng đồng thời và nên giảm liều của một hoặc cả hai loại thuốc.

Các thuốc chống đông như dẫn chất cumarin hoặc dẫn chất indandion dùng đồng thời với glutethimid có thể bị giảm tác dụng vì tăng chuyển hóa các thuốc chống đông do kích thích các enzym ở microsom gan; vì vậy cần điều chỉnh liều các thuốc chống đông trong và sau khi điều trị với glutethimid.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 °C trong bao bì kín. Tránh ánh sáng trực tiếp, ẩm và nóng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Tương tự quá liều barbiturat, như hôn mê kéo dài (có thể kéo dài nhiều ngày), hạ huyết áp, suy hô hấp, sốc, hạ thân nhiệt sau đó có thể sốt.

Xử trí:

Theo dõi và hỗ trợ tim phổi như duy trì thông khí có hô hấp hỗ trợ, nếu cần, theo dõi các dấu hiệu của sự sống và mức độ ý thức, theo dõi điện tim liên tục để phát hiện loạn nhịp, duy trì huyết áp bằng các chất tăng thể tích huyết tương và nếu cần, dùng các thuốc tăng huyết áp.

Nếu người bệnh vẫn tinh, nên gây nôn.

Với những người bệnh bất tỉnh, cần rửa dạ dày, không kể đã uống thuốc lâu hay mới uống. Thận trọng và đề phòng hít phải các chất trong dạ dày hoặc ngừng hô hấp trong khi thao tác. Nên dùng một hỗn hợp dầu tẩy - nước (1:1) để rửa vì sẽ loại được lượng lớn glutethimid hơn rửa bằng nước.

Nếu gây nôn hoặc rửa dạ dày không có hiệu quả ở người bệnh tinh hoàn toàn, thi có thể làm chậm hấp thu glutethimid bằng cách cho uống khoảng 0,5 lít nước, hoặc sữa, nước hoa quả, nước có pha bột ngọt hoặc bột mỳ, hoặc than hoạt pha với nước. Sau đó gây nôn hoặc rửa dạ dày càng sớm càng tốt. Có thể dùng 100 đến 250 ml

dung dịch sorbitol hoặc manitol 25 - 40% để rửa ruột sẽ loại được thuốc chưa hấp thu ra khỏi ruột.

Duy trì trao đổi khí đầy đủ, nếu cần phải cho thở khí quản và thở máy. Nếu bị hôn mê kéo dài, cần theo dõi và duy trì lưu lượng nước tiểu và phòng ứ nước, vì có thể làm tăng phù phổi hoặc phù não.

Trong trường hợp ngộ độc quá nặng, ngoài việc điều trị hỗ trợ và triệu chứng, cần thực hiện thẩm tách máu hoặc truyền máu khi hôn mê độ III hoặc IV, khi thận ngừng hoạt động hoặc suy thận rõ, khi tình trạng sống bị đe dọa do phù phổi, suy tim, truy tim mạch, bệnh ở gan, rối loạn chuyển hóa chủ yếu hoặc tăng urê huyết.

Mặc dù thẩm tách máu ít hiệu quả với glutethimid hơn là với các chất dễ tan trong nước, nhưng dù sao, nếu thẩm tách, nồng độ glutethimid trong máu có thể giảm nhanh hơn và thời gian hôn mê có thể ngắn hơn; tuy nhiên, hiệu quả của thẩm tách trong trường hợp này vẫn còn đang tranh luận.

Có thông báo cho rằng truyền lọc máu qua than hoạt hoặc resin hiệu quả hơn thẩm tách, đặc biệt với người bệnh bị hôn mê đe dọa tính mạng và nồng độ thuốc trong máu ở mức có thể gây tử vong. Các biện pháp để loại thuốc khỏi cơ thể phải được tiếp tục ít nhất 2 giờ sau khi người bệnh tỉnh lại, vì glutethimid hòa tan nhiều trong lipid và do vậy thường tích luỹ trong mô mỡ. Khi glutethimid được loại ra khỏi máu, thuốc sẽ tách dần ra khỏi mô mỡ và vào máu. Vì vậy, nồng độ thuốc trong máu tăng trở lại và lại có thể bị hôn mê. Nếu hôn mê kéo dài, có thể cho dùng kháng sinh thích hợp để dự phòng nhiễm khuẩn ở phổi hoặc nơi khác.

Thông tin qui chế

Thuốc hướng tâm thần.

GLYCEROL (Glycerin)

Tên chung quốc tế: Glycerol (glycerin).

Mã ATC: A06AG04, A06AX01.

Loại thuốc: Nhuận tràng thẩm thấu, thuốc thẩm thấu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng uống: Glycerin 50% với kali sorbat trong tá dược lỏng và vị chanh.

Viên đạn trực tràng: 1 g; 1,2 g; 2 g; 2,1 g; 82,5% (các cỡ trẻ em và người lớn).

Dung dịch thụt trực tràng: 2,3 g; 5,6 g; 3 g; 9g.

Thuốc nhỏ mắt: Dung dịch 10 mg/ml, dung dịch 1% (có chứa benzalkonium clorid).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Glycerol là một tác nhân loại nước qua thẩm thấu, có các đặc tính hút ẩm và làm ướt. Khi uống, glycerol làm tăng tính thẩm thấu huyết tương, làm cho nước thẩm thấu từ các khoang ngoài mạch máu đi vào huyết tương.

Glycerol đã được uống để làm giảm tạm thời nhĩ áp và thể tích dịch kính trước và sau phẫu thuật mắt và để phụ trị trong điều trị glôcôm cấp. Thuốc bắt đầu tác dụng nhanh (10 - 30 phút), làm giảm tối đa nhĩ áp khoảng 1 - 1,5 giờ sau khi uống một liều. Thời gian tác dụng kéo dài khoảng 5 giờ. Dung dịch uống thường có vị khó uống, có thể cho uống lạnh hoặc kèm hương vị để dễ uống. Glycerol có thể dùng ngoài để giảm phù nề giác mạc, nhưng vì tác dụng là tạm thời nên chủ yếu chỉ được dùng để làm thuận lợi cho việc khám và chẩn đoán nhãn khoa (thuốc tra mắt Ophthalgan). Glycerol đã được dùng uống hoặc tiêm tĩnh mạch để giảm áp lực nội sọ trong các trường hợp bệnh nhồi máu não hoặc

đột quy, hội chứng Reye, viêm màng não nhiễm khuẩn. Glycerol thường được dùng qua đường trực tràng dưới dạng thuốc đạn hoặc dung dịch để tăng áp lực thẩm thấu trong đại tràng và do đó thúc đẩy phân khi táo bón. Thuốc thường có tác dụng trong vòng 15 - 30 phút. Thuốc còn có tác dụng kích thích đại tràng tại chỗ, gây tròn và làm mềm phân.

Dược động học

Khi uống: Glycerol dễ dàng hấp thụ ở ống tiêu hóa.

Trực tràng: Hấp thu kém.

Chuyển hóa: Glycerol chuyển hóa chủ yếu ở gan, 20% chuyển hóa ở thận. Chỉ có một phần nhỏ thuốc không chuyển hóa đào thải vào nước tiểu. Thời gian đạt được nồng độ đỉnh trong huyết thanh khi uống trong vòng 60 - 90 phút.

Nửa đời thải trừ: 30 - 45 phút.

Chỉ định

Táo bón.

Giảm phù nề giác mạc, giảm áp lực nhãn cầu. Giảm áp lực nội sọ (ít sử dụng trên lâm sàng).

Trẻ sơ sinh: Nhuận tràng để thúc đẩy bài tiết bilirubin bằng cách làm giảm tuần hoàn ruột - gan, giảm thời gian vận chuyển ở đường tiêu hoá và kích thích tổng phân xu.

Chống chỉ định

Quá mẫn với glycerol hoặc bất kỳ một thành phần nào của thuốc.

Phù phổi, mắt nước nghiêm trọng, khó tiêu tiện.

Khi gây tê hoặc gây mê vì có thể gây nôn.

Thận trọng

Glycerol phải được dùng thận trọng đối với người bệnh bị bệnh tim, thận hay gan vì glycerol làm tăng gánh tuần hoàn gây phù phổi cấp. Glycerol có thể gây tăng glucose huyết và glucose niệu, vì thế cần thận trọng khi dùng cho người bệnh đái tháo đường. Glycerol cũng phải dùng thận trọng với người bệnh bị mất nước, người bệnh cao tuổi.

Glycerol có thể gây kích ứng khi dùng tại chỗ. Trước khi dùng glycerol có thể dùng trước một thuốc tê.

Phải thận trọng khi tiêm tĩnh mạch glycerol vì có thể gây huyêt tán, hemoglobin niệu và suy thận cấp.

Thời kỳ mang thai

Tính an toàn của thuốc chưa được xác định. Glycerol có thể sử dụng trong quá trình mang thai nếu thực sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa được biết glycerol có vào sữa hay không, nhưng do tính an toàn của thuốc chưa được xác định nên phải thận trọng đối với phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn bao gồm buồn nôn, nôn, đau đầu, lú lẫn và mất định hướng. Trường hợp nặng có thể gây mất nước trầm trọng, loạn nhịp tim, hôn mê nguy hiểm đến tính mạng.

Thường gặp, ADR > 1/100

TKTW: Đau đầu.

Tiêu hóa: Nôn.

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1 000

TKTW: Choáng váng, lú lẫn.

Nội tiết và chuyển hóa: Uống nhiều.

Tiêu hóa: Ả chày, buồn nôn.

Các triệu chứng khác: Khát.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tim mạch: Loạn nhịp tim

TKTW: Đau.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng glucose huyết, mất nước.

Cục bộ: Kích ứng trực tràng, đau rát, co rút.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi sử dụng tại chỗ hay ở trực tràng, glycerol có thể gây kích ứng. Có thể sử dụng một thuốc tê trước khi dùng glycerol tại chỗ để giảm khả năng gây phản ứng đau.

Liều lượng và cách dùng

Chữa táo bón qua đường trực tràng:

Mỗi lần dùng một liều đơn và không nên dùng thường xuyên, chỉ dùng khi cần thiết và thường không nên dùng quá một tuần. Thuốc nhuận tràng dùng trong thời gian dài phải có sự theo dõi của bác sĩ. Thuốc bắt đầu có tác dụng sau khi dùng khoảng từ 15 - 30 phút. Nếu thuốc không có tác dụng cũng không nên dùng thêm liều nữa. Trẻ sơ sinh: Liều 0,5 ml/kg, dưới dạng dung dịch thụt.

Trẻ em dưới 6 tuổi: Dùng 1 viên đạn trực tràng trẻ em nếu cần, hay 2 - 5 ml glycerol dưới dạng dung dịch thụt.

Trẻ em trên 6 tuổi và người lớn: Dùng 1 viên đạn trực tràng người lớn nếu cần, hay 5 - 15 ml glycerol dưới dạng dung dịch thụt.

Người lớn và trẻ em:

Giảm phù nề giác mạc trước khi khám: Mỗi 3 - 4 giờ nhô 1 - 2 giọt dung dịch nhỏ mắt vào mắt.

Giảm áp lực nhãn cầu: Uống với liều 1 - 1,8 g/kg thể trọng trước khi mổ 1 - 1,5 giờ, cách 5 giờ uống 1 lần. Thuốc bắt đầu có tác dụng sau khi uống từ 10 - 30 phút và kéo dài trong vòng 4 - 8 giờ.

Giảm áp lực nội sọ: Uống với liều 1,5 g/kg/ngày, chia làm 6 lần hoặc 1 g/kg/lần, cách 6 giờ uống 1 lần. Thuốc bắt đầu có tác dụng sau khi uống từ 10 - 60 phút và kéo dài trong vòng 2 - 3 giờ.

Độ ổn định và bảo quản

Dung dịch glycerol uống cần phải bảo quản trong đồ đựng kín ở nhiệt độ dưới 40 °C (tốt nhất là 15 - 30 °C). Cần tránh để đông lạnh.

Viên đặt trực tràng: Bảo quản lạnh.

Tương kỵ

Các chất oxy hóa mạnh kết hợp với glycerol tạo thành một hỗn hợp gây nổ. Glycerol cùng với bismut subnitrat hay kẽm oxyd bị biến màu đen khi để ra ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Quá liều có thể gây ả chày nặng, nôn, loạn nhịp tim, kích ứng trực tràng, đau rát trực tràng và co rút, tăng glucose huyết.

Trường hợp quá liều nặng phải ngừng thuốc và đưa người bệnh vào bệnh viện.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Stiprol; Visticol.

GLYCERYL TRINITRAT

Tên chung quốc tế: Glyceryl trinitrate (Nitroglycerin).

Mã ATC: C01DA02, C05AE01.

Loại thuốc: Thuốc giãn mạch.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên đặt dưới lưỡi: 0,3 mg, 0,4 mg, 0,6 mg.

Viên tác dụng kéo dài: 1 mg, 2 mg, 3 mg, 5 mg.

Nang tác dụng kéo dài: 2,5 mg, 6,5 mg, 9,0 mg.

Khí dung xịt định liều (vào lưỡi): 200 liều/bình, 0,4 mg/liều xịt.

Thuốc mỡ: 2%.

Miếng thuốc dán: 0,1 mg, 0,2 mg, 0,3 mg, 0,4 mg, 0,6 mg, 0,8 mg/giờ.

Dung dịch tiêm: 0,5 mg/ml x 5 ml; 1 mg/ml x 10 ml; 5 mg/ml x 5 ml và 10 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Glyceryl trinitrat (nitroglycerin) là một nitrat hữu cơ, khi vào trong cơ thể 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.

Thuốc tác động chủ yếu trên hệ tĩnh mạch, với liều cao làm giãn các động mạch và tiêu động mạch. Giãn hệ tĩnh mạch làm cho ứ động máu ở ngoại vi và trong các phủ tạng, giảm lượng máu về tim (giảm tiền gánh), hậu quả là giảm áp lực trong các buồng tim. Giãn nhẹ các tiểu động mạch dẫn đến giảm sức cản ngoại vi và áp lực thất trái trong thời gian tâm thu, hậu quả là làm giảm nhu cầu oxygen trong cơ tim (giảm hậu gánh). Liều cao làm giảm huyết áp nhất là huyết áp tâm thu, tuy không nhiều nhưng có thể gây phản xạ giao cảm làm mạch hơi 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 oxygen 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, các nitrat do làm giảm lượng máu về tim đã cải thiện tiền gánh, làm giảm áp lực thất phải và áp lực tuần hoàn phổi, như vậy làm 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 dung nạp làm mất dần tác dụng của thuốc. Người ta giải thích có thể do thiếu dự trữ -SH, do thiếu glutathion-S-reductase cần thiết để chuyển hóa các nitrat, do tăng thể tích nội mạch, do hoạt hóa các cơ ché làm co mạch đáp ứng với hiệu ứng giãn mạch của thuốc... Vì vậy trong ngày nên có một khoảng thời gian (ít nhất khoảng 8 giờ) không dùng thuốc.

Dược động học

Nitroglycerin ít có hiệu lực khi uống do bị thủy phân ở dạ dày và bị thoái giáng mạnh khi qua gan. Cho ngậm dưới lưỡi, thuốc được hấp thu nhanh chóng và hoàn toàn, các chuyển hóa của thuốc trong huyết tương và trong hồng cầu không nhiều nên cho phép thuốc vào được trong các tế bào cơ trơn thành mạch và làm giãn mạch; thuốc bắt đầu có trong huyết tương sau 30 giây, đạt mức tối đa sau 2 phút, thời gian bán hủy huyết tương là 3 - 4 phút. Như vậy tác dụng của glyceryl trinitrat ngắn, bắt đầu sau 0,5 - 2 phút, kéo dài 30 phút.

Dạng phun (spray): Mỗi lần phun, đưa được 0,15 - 0,4 mg nitroglycerin vào niêm mạc miệng. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được dưới 5 phút và giảm 50% trong 3 - 4 phút.

Dạng thuốc uống giải phóng kéo dài: Ở dạng này lượng thuốc nhiều hơn để bao hòa chuyển hóa ở gan, bảo đảm nồng độ có hiệu lực trong huyết tương. Thuốc có tác dụng sau 20 - 45 phút, kéo dài 7 giờ.

Dạng tiêm: Thuốc có tác dụng ngay sau khi tiêm tĩnh mạch kéo dài 10 - 30 phút.

Dạng miếng thuốc dính vào da, thường dán vào vùng ngực trái,

mỗi miếng dán chứa 5 - 10 mg nitroglycerin. Thuốc ngâm qua da, giải phóng thuốc đều đặn trong 24 giờ, có tác dụng sau 30 - 60 phút, nồng độ trong huyết tương ổn định sau 24 giờ, giảm nhanh sau khi ngừng dán.

Dạng thuốc mỡ: Thuốc thẩm qua da, có tác dụng sau 15 - 60 phút. Glycerin trinitrat phân bố rộng trong cơ thể, ở người lớn nam giới, thể tích phân bố biểu kiến là 200 lít. Trên chuột, thuốc phân bố nhiều ở gan, thận, tiếp theo là tim, phổi, lách, thận. Hiện chưa có thông tin thuốc phân bố trong sữa. Ở nồng độ 50 - 500 nanogram/ml thuốc gắn 60% với protein huyết tương. Tốc độ thải trừ của thuốc là 1 lít/kg/phút, chủ yếu qua đường nước tiểu.

Chỉ định

Phòng và điều trị cơn đau thắt ngực.

Điều trị suy tim sung huyết (phối hợp với các thuốc khác). Nitroglycerin còn được dùng trong nhồi máu cơ tim cấp. Chỉ định này gần đây lại được cân nhắc vì một số nghiên cứu GISSI-3, ISIS-4 (1993) đa trung tâm, trên một số lớn bệnh nhân chưa chứng minh được lợi ích của các nitrat trên tỉ lệ tử vong.

Tăng huyết áp kịch phát trong phẫu thuật (đặc biệt trong phẫu thuật tim mạch) dùng dạng truyền tĩnh mạch.

Chóng chỉ định

Huyết áp thấp, trụy tim mạch.

Thiểu máu nặng.

Tăng áp lực nội so do chấn thương đầu hoặc xuất huyết não.

Nhồi máu cơ tim thất phải.

Hẹp van động mạch chủ, bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn.

Viêm màng ngoài tim co thắt.

Dị ứng với các nitrat hữu cơ.

Glôcôm góc đóng.

Dùng kèm với các thuốc ức chế phosphodiesterase-5 (PDE-5) như: sildenafil, tadalafil, vardenafil.

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 bệnh nhân; nên ngồi hoặc nằm sau khi dùng thuốc.

Khi dùng liều cao, không nên giảm thuốc đột ngột.

Thận trọng khi dùng cho người bệnh suy gan, suy thận nặng, suy tụy giáp, suy dinh dưỡng. Phải bỏ miếng thuốc dán đi trước khi đánh sét điện tim hoặc chụp MRI.

Thời kỳ mang thai

Kinh nghiệm lâm sàng về sử dụng glyceryl trinitrat trong điều trị những người mang thai còn hạn chế, nhất là vào 3 tháng đầu của thời kỳ thai nghén.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc được tiết vào sữa mẹ nên thận trọng dùng thuốc khi cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

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 so 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 dã thấp, người cao tuổi. Có thể có nổi ban, viêm da tróc vảy, rối loạn tiêu hóa.

Với liều cao hơn liều điều trị, có thể gây methemoglobin máu do thuốc oxy hóa Fe^{2+} của huyết cầu tổ thành Fe^{3+} làm cho huyết cầu tổ không vận chuyển được oxy.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Đau đầu (50%), chóng mặt.

Tuần hoàn: Tim đập nhanh, hạ huyết áp.

Mặt: Đỏ ửng.

Da: Viêm da dị ứng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Da: Dị ứng, mẩn ngứa.

Hiem gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Ngất.

Tuần hoàn: Tím tái, methemoglobin huyêt.

Vị giác: Mất vị giác.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Hạ huyêt áp, ngất được xử lý bằng cách để bệnh nhân nằm nghiêng, đầu thấp. Thuốc tăng huyêt áp có thể dùng trong hạ huyêt áp nặng. Trường hợp ngộ độc có thể dùng oxy và hỗ trợ hô hấp đồng thời truyền điện giải để tăng thể tích tuần hoàn. Nếu bị methemoglobin, truyền tĩnh mạch methylthionin clorid.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị cắt cơn đau thắt ngực: Ngâm dưới lưỡi một viên nitroglycerin 0,5 mg (thường từ 0,3 - 0,6 mg), cứ sau 5 phút lại ngâm 1 viên cho đến hết cơn đau, tối đa không quá 3 lần trong 15 phút, nếu không đỡ phải đi khám. Có thể dùng dạng khí dung xịt lưỡi, mỗi lần xịt 0,4 mg, xịt 1 - 2 lần vào dưới lưỡi ngâm miệng, không hít. Nếu quá 20 phút không cắt được cơn đau thì phải xem lại chẩn đoán (trong nhồi máu cơ tim, cơn đau kéo dài quá 20 phút, không cắt được với nitroglycerin). Trong ngày có thể dùng lại nhiều lần nếu cơn đau lại tái diễn và người bệnh không bị đau đầu, hạ huyêt áp.

Phòng cơn đau thắt ngực: Dùng dạng thuốc giải phóng chậm 2,5 - 6,5 mg, 2 viên/ngày. Có thể dùng miếng thuốc dán ở da ngực trái 5 - 10 mg hoặc bôi thuốc mỡ 2% ở da vùng ngực, đùi hoặc lưng, liều dùng do thầy thuốc chỉ định.

Điều trị suy tim sung huyết phối hợp với các thuốc khác: Trong phù phổi cấp tính nên dùng viên ngâm dưới lưỡi hoặc thuốc xịt để có tác dụng nhanh; trong suy tim mạn tính nên dùng dạng thuốc giải phóng chậm 2,5 - 6,5 mg, 2 viên/ngày.

Điều trị nhồi máu cơ tim cấp: Dùng nitroglycerin là một trong số biện pháp điều trị cơ bản ban đầu ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp. Bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp có đau thắt ngực kéo dài hoặc tăng huyêt áp hoặc phù phổi cấp, nitroglycerin truyền tĩnh mạch được sử dụng trong vòng 24 - 48 giờ đầu với liều bắt đầu từ 12,5 - 25 microgam/phút, duy trì 10 - 20 microgam/phút (không được để huyêt áp tâm thu < 90 mmHg và tần số tim > 110 lần/phút).

Người bệnh có suy thắt trái (dùng nitrat phối hợp với thuốc ức chế enzym chuyển đổi nếu bệnh nhân dung nạp tốt) hoặc tăng huyêt áp nặng.

Cần dùng liệu pháp liều thấp ban đầu để tránh làm giảm huyêt áp quá mức (huyêt áp tâm thu < 90 mmHg): Glyceryl trinitrat 5 microgam/phút được tăng lên từ 5 đến 20 microgam/phút cách 5 - 10 phút/1 lần, tối đa 200 microgam/phút (dùng bộ dây truyền thông thường tiêm tĩnh mạch PVC cùng với chai bằng thủy tinh) cho tới khi huyêt áp trung bình giảm 10% ở người huyêt áp bình thường và giảm khoảng 30% ở người tăng huyêt áp; tiêm truyền duy trì trong 24 giờ hoặc lâu hơn.

Khi liều 200 microgam/phút không làm hạ huyêt áp, phải ngừng truyền vì có kháng nitrat. Một liệu pháp khác phải được thay thế (như natri nitroprussid, thuốc ức chế enzym chuyển) nếu đáp ứng thỏa đáng chưa đạt được ở liều 200 microgam/phút. Hiệu quả của nitroglycerin thường hết sau 12 giờ sau khi ngừng truyền. Để giảm tim đập nhanh, có thể phối hợp với thuốc chẹn beta tiêm tĩnh mạch nhưng tăng nguy cơ hạ huyêt áp. Sau giai đoạn cấp, có thể

dùng glyceryl trinitrat uống, điều chỉnh liều để giảm huyêt áp vào khoảng 10% trong 6 tuần hoặc dùng thuốc dán xuyên da (ngừng dùng ban đêm) giống như trong GISSI - 3.

Khi dùng glyceryl trinitrat theo đường tiêm truyền tĩnh mạch, dung dịch trong ống tiêm phải pha loãng với dung dịch glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Tránh dùng đồ đựng bằng chất dẻo PVC vì glyceryl trinitrat bị hấp phụ nhiều.

Điều trị tăng huyêt áp: Truyền tĩnh mạch liều 5 - 100 microgam/phút. Khi thấy có đáp ứng thì giảm liều và tăng khoảng cách truyền. Tác dụng hạ huyêt áp xuất hiện trong vòng 2 - 5 phút và duy trì khoảng 3 - 5 phút sau khi dừng truyền. Chỉ được phép hạ 25% trong vòng 1 giờ đầu.

Tương tác thuốc

Dùng rượu đồng thời với glyceryl trinitrat có thể gây nên hạ huyêt áp nghiêm trọng.

Những thuốc chống tăng huyêt áp, giãn mạch, lợi tiểu đều có thể làm tăng tác dụng hạ huyêt áp do glyceryl trinitrat gây nên, đặc biệt ở người cao tuổi.

Nitroglycerin làm tăng tác dụng của: Amifostin, rituximab, rosiglitazon.

Tác dụng của nitroglycerin bị tăng lên bởi: Diazoxid, dẫn chất của prostacyclin.

Nitroglycerin làm giảm tác dụng của: Alteplase, heparin.

Tác dụng của nitroglycerin bị giảm bởi: Methylphenidat, yohimbine.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh ẩm ướt, ánh sáng.

Bảo quản viên nén glyceryl trinitrat trong lọ thủy tinh dày kín bằng nắp có lót lá kim loại và không dùng bông chèn lót trong lọ.

Thuốc tiêm phải đựng trong ống tiêm hoặc bình thủy tinh.

Tương ky

Có báo cáo glycerin trinitrat tương ky với phenytoin, alteplase và levofloxacin. Glycerin trinitrat tương ky với đồ đựng bằng PVC.

Quá liều và xử trí

Quá liều:

Nitroglycerin dùng quá liều có thể gây nên hạ huyêt áp nghiêm trọng kèm theo trụy tim mạch, ngất, đau đầu dữ dội, chóng mặt, rối loạn thị giác, tăng áp lực nội sọ, buồn nôn và nôn, đau quặn bụng, ỉa chảy, khó thở, methemoglobin huyêt, bại liệt, hôn mê.

Cách xử trí:

Cần để bệnh nhân ở tư thế nằm, nâng cao 2 chân, nhằm mục đích cải thiện lượng máu trở về từ tĩnh mạch. Phải truyền dịch và phải giữ cho đường thở được thông thoáng. Không nên dùng những chất co mạch vì có hại nhiều hơn lợi. Khi methemoglobin huyêt xuất hiện, cần xử trí bằng tiêm dung dịch xanh methylene. Phải thực hiện rửa dạ dày sớm nếu thuốc được dùng qua đường tiêu hóa. Nếu uống lượng lớn thuốc, có thể dùng than hoạt trong vòng 1 giờ.

Thông tin qui chế

Glyceryl trinitrat 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

Glyceryl Trinitrate-Hameln.

GLYCIN

Tên chung quốc tế: Glycine.

Mã ATC: B05CX03.

Loại thuốc: Dung dịch tưới rửa - Acid amin (không thiết yếu).

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch glycine 1,5% để tưới, rửa.

Viên nén có nhiều thành phần hoạt chất khác nhau, trong đó có glycine.

Dung dịch để truyền tĩnh mạch (phối hợp với các acid amin khác, sorbitol, các chất điện giải).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Glycine (acid aminoacetic) là một acid amin không thiết yếu, tham gia vào sự tổng hợp protein của cơ thể, creatin, acid glycocholic, glutathion, acid uric, hem... Trong cơ thể, glycine bị giáng hóa theo nhiều đường.

Glycine dùng theo đường uống, dưới dạng acid amin không thiết yếu tự do nhằm hỗ trợ cho dinh dưỡng. Đôi khi glycine được dùng kết hợp với các thuốc kháng acid để điều trị tình trạng tăng acid dạ dày. Glycine cũng được dùng như một thành phần trong một số dạng bào chế của aspirin nhằm mục đích giảm kích ứng dạ dày.

Dung dịch glycine 1,5% trong nước là dung dịch nhược trương, không gây tan máu, không dẫn truyền điện và có chỉ số khúc xạ gần giống như của nước nên dung dịch này có lợi khi được dùng để tưới, rửa đường niệu - sinh dục trong một số phẫu thuật, đặc biệt trong phẫu thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt qua niệu đạo, nhưng dung dịch có thể bị hấp thu vào cơ thể từ các tĩnh mạch bị cắt đứt. Do đặc tính không dẫn truyền điện nên dung dịch này có thể dùng trong phẫu thuật dùng dao điện.

Trong trường hợp không có chất sinh calo, glycine hấp thu vào cơ thể được chuyển hóa chủ yếu bằng khử amin để thành amoniac và bằng trao đổi amin để thành các acid amino khác, chủ yếu là serin. Ở người có chức năng gan bình thường, không có hiện tượng tăng nồng độ amoniac trong máu.

Chỉ định

Tưới, rửa trong phẫu thuật: Là dung dịch được lựa chọn trong phẫu thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt qua niệu đạo và các khối u ở bàng quang. Bom rửa bàng quang khi nội soi. Tưới rửa bàng quang trong và sau khi mổ bàng quang.

Dùng đường uống: Bổ trợ dinh dưỡng.

Kết hợp với các thuốc kháng acid để điều trị tình trạng tăng acid dạ dày.

Dùng đường tiêm (phối hợp với các acid amin khác, sorbitol và các chất điện giải trong các dung dịch tiêm truyền): Phòng và điều trị thiếu protein. Hội chứng kém hấp thu. Bổ trợ dinh dưỡng trước và sau phẫu thuật lớn ở những người bệnh không được ăn.

Chống chỉ định

Quá mẫn với một hay nhiều thành phần của chế phẩm.

Không được tưới, rửa dung dịch glycine cho người bệnh vô niệu.

Không được truyền tĩnh mạch dung dịch có chứa acid amin (trong đó có glycine) cho người bị bệnh gan nặng, suy tim sung huyết, người bị ú nồng, nhiễm toan, suy thận có nitrogen trong máu tăng cao, rối loạn chuyển hóa acid amin, người không dung nạp fructose và sorbitol, thiếu fructose 1,6-diphosphat, ngộ độc methanol, kali huyết cao (đối với các chế phẩm có chứa sorbitol và các chất điện giải).

Thận trọng

Hấp thu nhiều các dung dịch tưới rửa glycine vào máu có thể dẫn đến rối loạn cân bằng nước và điện giải, rối loạn tim mạch và phổi.

Cần thận trọng khi tưới rửa glycine ở người suy gan, vì sự hấp thu và chuyển hóa glycine sẽ gây tăng amoniac huyết.

Cần thận trọng khi tưới rửa glycine ở người có các rối loạn chức năng tim phổi và thận.

Nếu truyền quá nhanh, sẽ có triệu chứng không dung nạp và tăng đào thải qua thận dẫn đến mất cân bằng acid amin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hấp thu từ dung dịch tưới rửa vào máu trong quá trình phẫu thuật có thể gây ra rối loạn ở hệ tuần hoàn và thần kinh.

Hấp thu nhiều dịch có glycine khi tưới rửa bằng quang trong lúc cắt bỏ tuyến tiền liệt qua niệu đạo có thể gây ra các dấu hiệu và triệu chứng được gọi là hội chứng “cắt bỏ qua niệu đạo”. Các dấu hiệu và triệu chứng bao gồm: Đau ngực, tăng huyết áp, hạ huyết áp, nhịp tim chậm, vô niệu, khó thở, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng, bồn chồn, lỗ lòn, kích thích, đau đầu, co giật, óm lạnh, rối loạn thị giác và mù. Nhồi máu cơ tim, hôn mê, đôi khi nguy hiểm tới tính mạng. Có nguy cơ cao của hấp thu dịch từ các dung dịch tưới rửa dùng trong phẫu thuật nội soi ở đường tiết niệu. Nếu sự hấp thu vào máu xảy ra quá mức có thể dẫn đến tăng thể tích máu, tan máu và suy thận, kèm theo là giảm tạm thời natri, albumin và hemoglobin huyết thanh.

Hấp thu một lượng lớn dung dịch glycine có thể dẫn đến tăng amoniac trong máu do chuyển hóa nhanh. Sản phẩm chuyển hóa cuối cùng có thể là oxalat và chất này có thể ảnh hưởng lên chức năng thận. Hấp thu từ các dung dịch tưới rửa vào máu có thể dẫn đến rối loạn về phổi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng dùng thuốc.

Cần theo dõi chặt chẽ cân bằng nước, các chất điện giải trong huyết thanh, glucose huyết, cân bằng acid - base.

Liều lượng và cách dùng

Tưới rửa

Dung dịch glycine 1,5% được dùng trong một số phẫu thuật, đặc biệt là phẫu thuật qua niệu đạo, vì nó không dẫn điện và trong suốt, tiện cho quan sát.

Dùng theo đường truyền tĩnh mạch: Liều lượng tùy theo từng trường hợp.

Kết hợp với các thuốc kháng acid để điều trị tình trạng tăng acid dạ dày: Có nhiều chế phẩm có thành phần hoạt chất khác nhau, liều dùng tùy theo từng chế phẩm.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản dung dịch tưới rửa ở nhiệt độ phòng, dưới 40 °C, tránh để đông lạnh. Không được làm nóng dung dịch tưới rửa quá 66 °C.

Tên thương mại

Glycine.

GONADORELIN

Tên chung quốc tế: Gonadorelin.

Mã ATC: H01CA01, V04CM01.

Loại thuốc: Hormon giải phóng gonadotropin tổng hợp (kích thích tiết gonadotropin).

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột pha tiêm gonadorelin acetat 0,8 mg và 3,2 mg/lọ.

Bột pha tiêm gonadorelin hydrochlorid: 100 microgam (base); 500 microgam (base)/lọ.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Gonadorelin là một dạng tổng hợp của hormon giải phóng gonadotropin dưới đồi (GnRH). Thuốc này kích thích tổng hợp và giải phóng hormon kích nang trứng (FSH) và đặc biệt hormon tạo hoàng thể (LH) ở thùy trước tuyến yên. GnRH được tiết ra theo từng nhịp ngắn quãng (pulsatile) và được các hormon sinh dục kiểm soát. Hormon gonadotropin (LH và FSH) giải phóng từ tuyến yên để đáp ứng với gonadorelin sẽ kích thích các tuyến sinh dục tiết ra hormon sinh dục. Một liều đơn duy nhất gonadorelin có tác dụng làm tăng hormon sinh dục tuần hoàn trong máu; dùng liên tục dẫn đến giảm tổng hợp GnRH ở tuyến yên và cuối cùng là giảm tiết các hormon sinh dục. Gonadorelin được dùng để phân biệt giữa tổn thương tuyến yên và dưới đồi ở người giảm năng tuyến sinh dục do giảm gonadotropin. Gonadorelin cũng được dùng để chẩn đoán dậy thì sớm trung tâm (phụ thuộc GnRH) hoặc do ngoại biên. Gonadorelin cũng được dùng để điều trị vô kinh và vô sinh do giảm năng tuyến sinh dục do giảm gonadotropin.

Dược động học

Khi tiêm dưới da hoặc tĩnh mạch một liều 100 microgam gonadorelin, nửa đời ban đầu là 2 - 10 phút; nửa đời cuối cùng là 10 - 40 phút. Thời gian tác dụng: 3 - 5 giờ. Được chuyển hóa nhanh thành những mảnh peptid không có hoạt tính sinh học, và thải trừ qua thận dưới dạng những chất chuyển hóa không có hoạt tính. Suy thận sẽ làm kéo dài nửa đời và giảm độ thanh thải của GnRH.

Chỉ định

Gonadorelin acetat bột pha tiêm được chỉ định để điều trị vô kinh và vô sinh dưới đồi nguyên phát. Gonadorelin hydrochlorid bột pha tiêm được sử dụng để chẩn đoán rối loạn chức năng của trực dưới đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với gonadorelin, thuốc chủ vận GnRH hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Bệnh nặng lên do mang thai (ví dụ u prolactin ở tuyến yên).

Người có đa nang buồng trứng hoặc nguyên nhân không rụng trứng ngoài nguyên nhân dưới đồi.

Adenom tuyến yên.

Thận trọng

Khi áp dụng để chẩn đoán giảm năng tuyến sinh dục, kết quả thử nghiệm với gonadorelin phải được phân tích bởi người có hiểu biết về sinh lý trực dưới đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục và trạng thái lâm sàng của người bệnh.

Khuyến cáo người bệnh vô kinh do thể béo phải điều trị cân nặng bằng chế độ ăn trước khi dùng thuốc.

Tuy trong y văn, thuốc này có thể tăng nguy cơ ung thư buồng trứng, nhưng cho tới nay các số liệu dịch tễ học chưa đầy đủ.

Phải khuyên người bệnh ngừng thuốc khi có triệu chứng đầu tiên về ban da, mày đay, tim đập nhanh, khó nuốt và khó thở, hoặc sưng có thể nghi do phù mạch. Không dùng gonadorelin đồng thời với những thuốc kích thích rụng trứng khác.

Dùng liệu pháp gonadotropin acetat phải được giám sát như sau: Siêu âm buồng trứng trước khi điều trị, ngày thứ 7 và 14 sau khi điều trị.

Định lượng progesteron huyết thanh giữa thời kỳ hoàng thể.

Theo dõi lâm sàng chổ tiêm.

Khám thực thể bao gồm tiêu khung mỗi khi đến khám định kỳ.

Thời kỳ mang thai

Hiện nay gonadorelin được dùng để kích thích phóng noãn mục đích có thai. Không dùng gonadorelin khi đã mang thai.

Chưa thấy có tư liệu về những tác dụng độc hại có liên quan đến

việc sử dụng gonadorelin cho phụ nữ mang thai. Tuy vậy, kinh nghiệm cho thấy một số phụ nữ sau khi kích thích phóng noãn chu kỳ trước đã mang thai mà không biết, lại kích thích buồng trứng tiếp theo, chưa thấy có độc hại dị tật đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa thấy có tư liệu về những tác dụng độc hại có liên quan đến việc sử dụng gonadorelin ở người cho con bú. Không chỉ định gonadorelin cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Hô hấp: Khó thở.

Nội tiết và chuyển hóa: Bốc hỏa.

Da: Phát ban, cứng mô ở chỗ tiêm.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Hệ thần kinh trung ương: Nhức đầu, chóng mặt.

Tiêu hóa: Buồn nôn, khó chịu ở bụng hoặc dạ dày.

Nội tiết: Tăng kích thích buồng trứng vừa phải, đa thai.

Liều lượng và cách dùng

Gonadorelin acetat để tiêm. Điều trị vô kinh dưới đồi nguyên phát dùng bơm tự động gián đoạn 5 - 20 microgam/trong vài giây đến 1 phút, cách 90 phút/lần:

Liều khuyên dùng là từ 5 đến 20 microgam mỗi lần, bơm trong vài giây, cứ 90 phút một lần. Nếu liều 5 microgam không đủ, thử với liều 10 microgam trước khi chuyển sang liều 20 microgam. Tiêm gonadorelin bằng cách bơm theo nhịp vào tĩnh mạch hoặc dưới da, nhưng thường dùng tiêm tĩnh mạch, mỗi lần bơm vài giây, cứ 90 phút một lần. Ống thông tĩnh mạch được đưa trong điều kiện vô khuẩn vào tĩnh mạch cẳng tay. Hòa tan thuốc với 3,2 ml dung môi kèm theo, rồi thêm 1 000 đơn vị quốc tế heparin.

Để tiêm dưới da, đưa ống thông vào dưới da, giữa khớp mu và rốn. Hòa tan thuốc với 3,2 ml dung môi kèm theo, không thêm heparin. Chuyển dung dịch đã pha vào dụng cụ chứa bằng chất dẻo vô khuẩn và bơm theo nhịp, dùng dụng cụ bơm và với một ống thông để liên tục. Quá trình bơm được lặp lại cứ 90 phút một lần. Lượng thuốc chứa trong dụng cụ đủ để điều trị trong 10 ngày, với cách dùng thông thường. Nếu rụng trứng không xảy ra, lại điều trị đợt nữa, kiểm tra điều trị bằng đo thân nhiệt và nếu có thể bằng siêu âm, và việc điều trị thường được tiếp tục vượt quá thời kỳ rụng trứng trong giai đoạn hoàng thể. Nhưng cũng có thể điều trị tiếp tục đến khi có kinh nguyệt hoặc tới khi cấy 1 trứng đã thụ tinh. Một cách khác, chức năng hoàng thể có thể được duy trì bằng tiêm bắp HCG (1 500 dvqt) cách nhau 3 ngày, hoặc progesteron trong 14 ngày.

Gonadorelin hydrochlorid để tiêm. Chẩn đoán giảm năng tuyến sinh dục.

Pha dung dịch tiêm: Dùng kỹ thuật vô khuẩn quy định, cho thêm 1 hoặc 2 ml dung môi cung cấp kèm với thuốc vào lọ 100 hoặc 500 microgam, tương ứng. Pha dung dịch ngay trước khi dùng. Loại bỏ dung dịch đã pha và dung môi không dùng đến.

Liều dùng

Người lớn: Tiêm dưới da hoặc tĩnh mạch, 100 microgam (base). Lấy 1 mẫu máu 15 phút trước khi tiêm và sau khi tiêm lấy máu tĩnh mạch cách nhau đều đặn (15, 30, 45, 60 và 120 phút) để phân tích nồng độ LH huyết thanh.

Ghi chú: Ở phụ nữ, phải tiêm gonadorelin ở giai đoạn đầu chu kỳ kinh nguyệt (ngày 1 - 7), nếu có thể xác định được.

Trẻ em từ 1 tuổi trở lên: Tiêm tĩnh mạch hoặc dưới da 2,5 microgam/kg cho tới tối đa 100 microgam (base).

Tương tác thuốc

Các corticosteroid, androgen, estrogen hoặc progestin có thể làm thay đổi các kết quả của thử nghiệm với gonadorelin do ảnh

hướng đến quá trình tiết gonadotropin của tuyến yên thông qua cơ chế tác động ngược.

Thuốc tránh thai uống hoặc digoxin có thể làm giảm nồng độ gonadotropin huyết thanh. Levodopa hoặc spironolacton có thể làm tăng nồng độ gonadotropin huyết thanh.

Metoclopramid hoặc phenothiazin có thể làm thay đổi đáp ứng với gonadorelin do làm tăng nồng độ prolactin huyết thanh.

Độ ổn định và bảo quản

Gonadorelin hydrochlorid bột pha tiêm được bảo quản ở 15 - 25 °C. Gonadorelin acetat bột pha tiêm được bảo quản ở 8 - 20 °C.

Thuốc tiêm gonadorelin đã pha được bảo quản ở phòng có điều hòa nhiệt độ và dùng trong vòng 24 giờ.

Quá liều và xử trí

Không có kinh nghiệm về quá liều trong thử nghiệm lâm sàng.

Nếu xảy ra quá liều, cần thực hiện điều trị triệu chứng.

GONADOTROPIN

Tên chung quốc tế: Gonadotropins.

Mã ATC:

Chorionic gonadotropin: G03GA01.

Human menopausal gonadotropin (menotropin): G03GA02.

Urofollitropin: G03GA04.

Follitropin alpha: G03GA05.

Follitropin beta (hormon tái tổ hợp FSH của người): G03GA06.

Serum gonadotropin: G03GA03.

Loại thuốc: Hormon Gonadotropin.

Dạng dùng và hàm lượng

Bột để pha tiêm (kèm dung môi): HCG ống 1 500 đv, 2 000 đv, 5 000 đv, 10 000 đv.

Menotropin: 75 đvqt FSH + 75 đvqt LH/ống, 150 đvqt FSH + 150 đvqt LH/ống.

Follitropin alpha: 75 đv/ống, 150 đv/ống.

Follitropin beta: 50 đv/ống, 100 đv/ống, 150 đv/ống.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Gonadotropin (hoặc gonadotrophin) là những hormon điều hòa tuyến sinh dục do thùy trước tuyến yên tiết, gồm có FSH (hormon kích thích nang noãn) và LH (hormon hoàng thể hóa). Các gonadotropin này kích thích hoạt động bình thường của tuyến sinh dục và tiết hormon sinh dục ở cả nam và nữ. Trước đây gonadotropin được chiết xuất từ tuyến yên người nhưng hiện nay không dùng vì có khả năng bị nhiễm prion bệnh Creutzfeldt-Jacob.

Trong điều trị, một số dạng thuốc được dùng: Gonadotropin nhau thai (HCG) được chiết xuất từ nước tiểu phụ nữ mang thai. Tác dụng của HCG là tác dụng của LH.

Menotropin (hMG) là gonadotropin lấy được từ nước tiểu phụ nữ mãn kinh. Chế phẩm này chứa một lượng FSH và LH gần bằng nhau. Hai chế phẩm trên (HCG, và HMG) chưa được tinh khiết nên chỉ được tiêm bắp để giảm các phản ứng mẫn cảm.

Urofollitropin (uFSH) chiết xuất được từ nước tiểu của người sau mãn kinh, là một chế phẩm FSH tinh chế đã loại bỏ được hầu hết LH. Chế phẩm này có thể tiêm dưới da.

Follitropin alpha và follitropin beta là hai chế phẩm tái tổ hợp FSH người (rFSH).

Cơ chế tác dụng

Cơ chế tác dụng của gonadotropin nhau thai (HCG) giống tác dụng của LH: Ở nam, CG kích thích tế bào Leydig của tinh hoàn biệt hóa

và sản xuất androgen. Thuốc cũng làm các tế bào Sertoli của tinh hoàn biệt hóa và trưởng thành sớm, kích thích sản xuất androgen nên làm phát triển sớm đặc tính giới tính thứ phát ở trẻ nam tiền dậy thì và có thể làm tinh hoàn di xuông nếu có căn trở. Ở nữ, HCG gây phóng noãn (sau khi đã kích thích đầy đủ bằng FSH), làm phát triển hoàng thể và kích thích bài tiết progesteron.

Menotropin (HMG), urofollitropin, follitropin alpha và beta tác dụng như FSH. Ở nữ, FSH kích thích và làm trưởng thành nang noãn và noãn. FSH tác động vào đầu chu kỳ kinh và tăng cho tới khi phóng noãn. FSH làm nang noãn trưởng thành một cách đặc biệt ngay cả khi có LH tăng tiết. Nếu vào cuối giai đoạn sinh nang noãn mà kết hợp cho hCG thì phóng noãn sẽ xảy ra. Ở nam, FSH có vai trò trong tạo tinh trùng.

Gonadotropin huyết thanh lấy được từ huyết thanh ngựa cái mang thai, hiện nay ít dùng.

Dược động học

Do bản chất là polypeptid, nên các chất gonadotropin này bị phá hủy ở đường tiêu hóa, do đó phải dùng dưới dạng tiêm. Sau khi tiêm bắp HCG, nồng độ CG (gonadotropin nhau thai) huyết thanh tăng trong vòng 2 giờ, nồng độ đỉnh CG đạt được trong vòng 6 giờ và kéo dài khoảng 36 giờ. Nồng độ CG huyết thanh bắt đầu giảm lúc 48 giờ và tiếp tục giảm tới mức không phát hiện được sau khoảng 72 giờ. Sau khi tiêm bắp CG, thuốc phân bố chủ yếu vào tinh hoàn ở nam và vào buồng trứng ở nữ; thuốc cũng có phân bố một lượng nhỏ vào các ống thận gần của vò thận.

Sự chuyển hóa chính xác của gonadotropin người lúc mãn kinh (menotropin) chưa được xác định đầy đủ. Nồng độ CG máu giảm theo 2 pha. Nửa đời trong pha đầu ($t_{1/2}$ alpha) khoảng 11 giờ và nửa đời pha cuối ($t_{1/2}$ beta) khoảng 23 giờ. Sau khi tiêm bắp CG liều điều trị, khoảng 10 - 12% liều bài tiết vào nước tiểu trong 24 giờ; thuốc có thể tiếp tục phát hiện được trong nước tiểu tới 3 - 4 ngày. Sau khi tiêm bắp liều duy nhất menotropin, khoảng 8% liều bài tiết dưới dạng không đổi trong nước tiểu. Sau khi tiêm dưới da hoặc tiêm bắp, follitropin alpha và beta được hấp thu chậm, có sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 70 đến 80%. Nồng độ đỉnh follitropin beta đạt được khoảng 12 giờ sau khi tiêm dưới da hoặc tiêm bắp. Nếu tiêm lặp lại, có tích lũy và đạt được trạng thái ổn định trong khoảng 3 - 4 ngày. Follitropin đào thải chậm ra ngoài cơ thể, nửa đời cuối nằm trong phạm vi từ 12 - 70 giờ. Khoảng 1/8 liều follitropin alpha đào thải vào nước tiểu.

Chỉ định

Dùng ở phụ nữ:

HCG dùng để gây phóng noãn và mang thai ở người vô sinh có nguyên nhân không phóng noãn thứ phát do suy tuyến yên (không do suy buồng trứng tiên phát) và đã được điều trị thích hợp từ trước bằng FSH hoặc menotropin để kích thích nang trứng phát triển.

HCG cũng dùng phối hợp với menotropin và đôi khi với clomifen citrat như một thuốc phụ trợ trong phương pháp thụ tinh trong ống nghiệm và các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản khác.

Dùng ở nam giới:

Vô sinh: HCG dùng phối hợp với menotropin để kích thích tạo tinh trùng ở người bị giảm năng tuyến sinh dục do giảm gonadotropin tiên phát hoặc thứ phát đã được điều trị trước bằng HCG một cách thích hợp.

Tinh hoàn ẩn trước tuổi dậy thì: HCG dùng để điều trị tinh hoàn ẩn không do tắc giải phẫu. Thông thường, HCG được coi là tinh hoàn xuông ở người có tinh hoàn bị co kéo lên, nhưng đến tuổi dậy thì sẽ xuông. HCG có thể giúp ích trong chẩn đoán ở người không nắm thấy tinh hoàn để xem trong tương lai có phải có định tinh hoàn không. Tinh hoàn xuông do thuốc thường chỉ tạm thời. Vì

tinh hoàn không xuống rất hay trở thành ác tính, nên tất cả các tinh hoàn không xuống phải được điều trị bằng ngoại khoa. Thời gian điều trị phải bắt đầu trước tuổi dậy thì nhưng thời gian thích hợp nhất chưa thống nhất. Nhà sản xuất cho rằng liệu pháp CG nên bắt đầu vào 4 - 9 tuổi.

Điều trị giảm năng tuyến sinh dục do giảm gonadotropin ở một số người suy tuyến yên.

Chống chỉ định

Chống chỉ định HCG ở trẻ em dậy thì sớm, hoặc carcinom tuyến tiền liệt hoặc các u phụ thuộc androgen, người đã có phản ứng dị ứng với thuốc và người mang thai.

Chống chỉ định HCG trong trường hợp có quá kích thích buồng trứng do FSH.

Chống chỉ định menotropin ở nữ khi nồng độ gonadotropin tăng trong nước tiểu, chứng tỏ suy buồng trứng tiền phát; rối loạn chức năng tuyến giáp hoặc tuyến thượng thận; tổn thương thực thể nội sọ như u tuyến yên; vô sinh không phải do không phóng noãn và suy tuyến yên; chảy máu bất thường đường sinh dục không rõ nguyên nhân; u nang buồng trứng hoặc to buồng trứng không do hội chứng buồng trứng đa nang; mang thai rõ hoặc nghi ngờ mang thai.

Menotropin chống chỉ định ở nam có nồng độ gonadotropin bình thường, chứng tỏ chức năng tuyến yên bình thường; nồng độ gonadotropin tăng trong nước tiểu, chứng tỏ suy tinh hoàn tiền phát; hoặc vô sinh không phải do suy tuyến sinh dục bởi thiếu nồng gonadotropin.

Menotropin phải tránh dùng ở người chảy máu đường sinh dục bất thường, bị ung thư phụ thuộc hormon như ung thư vú, tử cung, tuyến tiền liệt, buồng trứng.

Thận trọng

CG: Vì androgen tiết ra do CG có thể dẫn đến giữ nước, nên phải dùng thận trọng CG cho người bị hen, co giật, đau nửa đầu, hoặc bệnh tim hoặc thận. Nam trước tuổi dậy thì phải được giám sát cẩn thận, vì androgen tiết ra do CG có thể gây dậy thì sớm ở trẻ em điều trị bệnh tinh hoàn ẩn.

CG đặc biệt LH có thể gây nhiều các xét nghiệm miễn dịch phong xa định lượng gonadotropin. Các phòng xét nghiệm phải xác định được mức độ phản ứng chéo với xét nghiệm gonadotropin và thay đổi thuốc đòi hỏi mức gonadotropin ở người bệnh đang dùng CG phải thông báo cho phòng xét nghiệm về điều trị này.

Chỉ các thầy thuốc có kinh nghiệm trong điều trị vô sinh mới được dùng CG phối hợp với menotropin và khi cơ sở đã sẵn có các phương tiện đánh giá thích hợp về lâm sàng và nội tiết. Người bệnh phải được giám sát chặt chẽ tại bệnh viện để phát hiện sớm các dấu hiệu buồng trứng to và/hoặc bị kích thích quá mức.

Giảm năng tuyến giáp, suy tuyến thượng thận, tăng prolactin máu hoặc u tuyến yên phải được điều trị bằng phương pháp thích hợp trước. Độ an toàn và tính hiệu quả khi dùng CG cho trẻ em dưới 4 tuổi chưa được xác định.

Thời kỳ mang thai

CG có thể gây độc cho thai nhi khi điều trị cho người mang thai. Sau khi dùng liệu pháp menotropin/CG, khoảng 20% người mang thai có da thai do phỏng nhiều noãn.

Dị dạng bẩm sinh đã được báo cáo ở trẻ nhỏ thụ thai sau liệu pháp menotropin/CG; tuy nhiên các tác dụng đó không quy trực tiếp được cho liệu pháp gonadotropin.

Thời kỳ cho con bú

Vì chưa rõ gonadotropin có phân bố vào sữa hay không, nên dùng thuốc thận trọng ở người cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dùng HCG để kích thích phóng noãn sau khi kích thích bằng FSH. Phần lớn các ADR là do buồng trứng bị kích thích quá mức, xảy ra ít nhất là 20% số người bệnh. Đó là do có sự khác nhau nhiều về tính nhạy cảm với điều trị giữa các người bệnh.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Phản ứng tại chỗ kèm đau, phát ban ở da, sưng hoặc kích ứng tại chỗ tiêm.

Nội tiết: Buồng trứng to từ nhẹ đến vừa, u nang buồng trứng, đau vùng chậu, vú cương đau, đai thai.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Lý giải, 1/1 000 < ADR < 1/100

Nội tiết: Buồng trứng bị kích thích quá mức có các triệu chứng ghi ở trên, cộng thêm ỉa chảy, cô trướng, tràn dịch màng phổi, màng tim, máu cô đặc và tăng đông máu. Nguy cơ đột quỵ, nghẽn mạch và huyêt khối.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tuần hoàn: Huyết khối nghẽn động mạch.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

CG thường được dung nạp tốt khi dùng với liều điều trị thông thường. Trẻ em nam trước dậy thì phải được giám sát cẩn thận trong khi điều trị CG. Nếu có dấu hiệu dậy thì sớm, phải ngừng điều trị; các biến đổi đó thường hồi phục trong vòng 4 tuần kể từ mũi tiêm CG cuối cùng.

Buồng trứng to ít đến vừa không biến chứng do menotropin/CG thường thu nhỏ lại trong vòng 2 - 3 tuần không cần điều trị. Người bệnh phải được giám sát cẩn thận các dấu hiệu buồng trứng bị quá kích thích; được khám 2 ngày 1 lần và trong vòng 2 tuần sau điều trị; nếu buồng trứng to bất thường hoặc có đau bụng trong khi dùng menotropin, phải ngừng thuốc, và nếu có hội chứng tăng kích thích, phải ngừng gonadotropin.

Nếu có tràn máu trong ổ bụng do vỡ nang buồng trứng, cần phải phẫu thuật. Cắt bỏ 1 phần buồng trứng thường cũng đủ để giải quyết tai biến này.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Tất cả các thuốc gonadotropin chỉ dùng để tiêm bắp. Pha bột tiêm với dung môi được cung cấp theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Urofollitropin, follitropin alpha và beta có thể tiêm dưới da hoặc tiêm bắp. Liều lượng được tính theo đơn vị USP.

Liều lượng:

Liều lượng dùng tùy theo từng người bệnh, dựa trên tính chất bệnh, tuổi, thể trọng, và đánh giá của thầy thuốc.

Tinh hoàn ẩn trước tuổi dậy thì (không do tắc giải phẫu): Phác đồ gợi ý: 4 000 đv/lần, 3 lần mỗi tuần, hoặc 5 000 đv/lần, 2 ngày/1 lần, dùng 4 liều; hoặc 15 liều mỗi liều 500 - 1 000 đv trong thời gian 6 tuần. Một cách khác, 500 đv/lần, có thể cho 3 lần mỗi tuần, trong 4 - 6 tuần; nếu liệu trình này không hiệu quả, có thể dùng 1 liều trình nữa sau 1 tháng, dùng liều 1 000 đv/lần như phác đồ trên.

Suy tuyến sinh dục do giảm gonadotropin (do suy tuyến yên): Phác đồ gợi ý: 500 - 1 000 đv/lần, mỗi tuần 3 lần, trong 3 tuần, tiếp theo liều như trên mỗi tuần 2 lần, trong 3 tuần; hoặc 4 000 đv/lần, mỗi tuần 3 lần trong 6 - 9 tháng, tiếp theo cho liều 2 000 đv/lần, mỗi tuần 3 lần trong 3 tháng.

Kích thích tạo tinh trùng: Cần phải điều trị trước với riêng CG. Liều lượng thông thường: 5 000 đv/lần, mỗi tuần 3 lần, cho tới khi đạt được nồng độ bình thường của testosterone huyết thanh và có nam tính hóa, như xuất hiện các đặc tính phụ của giới tính. Điều trị trước bằng CG có thể cần đến 4 - 6 tháng; sau đó, bắt đầu điều trị đồng thời với menotropin.

Liều thông thường khởi đầu của menotropin: Mỗi lần tiêm 75 đơn vị FSH và 75 đơn vị LH, tiêm 3 lần mỗi tuần cùng với CG 2 000 đơn vị/lần, tiêm 2 lần mỗi tuần. Phải tiếp tục liệu pháp menotropin/GTG ít nhất 4 tháng để bão đảo phát hiện được tinh trùng trong lần phóng tinh, vì phải mất khoảng 70 - 80 ngày để tinh trùng đạt đến giai đoạn tinh trùng. Nếu có chứng cứ không tăng tạo tinh trùng sau 4 tháng liệu pháp menotropin/GTG, có thể tiếp tục điều trị với liều lượng như trên, hoặc tăng menotropin tối 150 đơn vị FSH và 150 đơn vị LH mỗi tuần 3 lần, liều lượng CG không thay đổi.

Gây phóng noãn và mang thai: Liều lượng menotropin phải tùy theo từng người bệnh. Các thuốc phải cho với liều lượng thấp nhất có hiệu quả.

Liều lượng đầu tiên thông thường menotropin để gây trưởng thành nang noãn: 75 đơn vị FSH và 75 đơn vị LH hàng ngày, trong 9 - 12 ngày, cho tới khi có chứng cứ nang noãn chín, đánh giá bằng định lượng nồng độ estrogen trong nước tiểu hoặc xác định (tăng trưởng của một nang noãn duy nhất) bằng siêu âm. Không được cho menotropin kéo dài trên 12 ngày. Sau đó, có thể cho một liều CG 10 000 đơn vị duy nhất, 1 ngày sau liều cuối cùng của menotropin. Nếu buồng trứng to bất thường sau liều cuối cùng của menotropin, hoặc nếu tổng lượng estrogen bài tiết một ngày trong nước tiểu lớn hơn 100 microgam hoặc bài tiết estriol trong nước tiểu lớn hơn 50 microgam, thì không được cho CG vì có nhiều khả năng xảy ra hội chứng quá kích thích buồng trứng. Liều menotropin lớn hơn 150 đơn vị FSH và 150 đơn vị LH không được khuyến cáo. Nhưng trong thử nghiệm trong ống nghiệm, menotropin đã được cho với liều cung cấp 75 tối 300 đơn vị FSH cùng với 75 tối 300 đơn vị LH hàng ngày.

Hormon tái tổ hợp kích thích nang trứng (follitropin alpha hoặc beta): Được dùng để điều trị vô sinh ở nữ do không có phóng noãn, ở nữ không đáp ứng với điều trị clomiphene. Liều lượng và phác đồ điều trị phải được xác định tùy theo nhu cầu của mỗi người bệnh. Điều trị thường bắt đầu tiêm dưới da từ 75 đến 150 đơn vị mỗi ngày và cho trong 7 đến 14 ngày; nếu không đáp ứng, liều có thể tăng cách nhau 7 hoặc 14 ngày cho tới khi đạt được đáp ứng thỏa đáng nhưng không thái quá. Khi đó, ngừng điều trị và sau 1 hoặc 2 ngày cho 1 liều duy nhất CG 5 000 - 10 000 đơn vị để gây phóng noãn.

Tương tác thuốc

Chưa có số liệu được biết về tương tác thuốc. Thay đổi kết quả xét nghiệm: CG có thể gây ảnh hưởng tới xét nghiệm miễn dịch phong xạ định lượng các gonadotropin, đặc biệt với LH.

Độ ổn định và bảo quản

Bột CG để tiêm phải bảo quản ở nhiệt độ dưới 40 °C, nên để ở giữa 15 - 30 °C. Sau khi pha với dung môi được cung cấp, dung dịch thuốc bền vững trong 30 - 90 ngày tùy thuộc vào cách bảo chế đặc hiệu, khi bảo quản ở 2 - 15 °C.

Bột menotropin tiêm bán trên thị trường phải bảo quản ở 3 - 30 °C. Menotropin không bền vững trong dung dịch. Sau khi pha, thuốc phải được dùng ngay, bất cứ phần nào còn lại cũng phải bỏ đi.

Quá liều và xử trí

Quá liều CG có thể dẫn đến giữ nước trong cơ thể hoặc dậy thì sớm ở trẻ em nam. Quá liều menotropin kết hợp với CG có thể gây hội chứng quá kích thích buồng trứng. Nếu có tràn máu màng bụng do vỡ nang noãn, cần phải phẫu thuật, cắt bỏ một phần buồng trứng thường đủ để điều trị biến chứng này.

Cần ngừng các thuốc ngay. Không có điều trị đặc hiệu.

Thông tin qui chế

Gonadotropin có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013.

Tên thương mại

Chorionic gonadotropin: *Choragon 5 000, IVF-C, Ovitrelle*.

Urofollitropin (FSH): *Bravelle, Fostimon*.

Follitropin alpha: *Gonal-f*.

Follitropin beta: *Puregon*.

GRISEOFULVIN

Tên chung quốc tế: Griseofulvin.

Mã ATC: D01AA08; D01BA01.

Loại thuốc: Chống nấm, dùng đường uống.

Dạng thuốc và hàm lượng

Griseofulvin microsize (vi hạt):

Kích thước hạt thường nhỏ hơn 5 μm, mặc dù vẫn có thể có hạt kích thước lớn hơn 30 μm.

Viên nén: 250 mg; 500 mg.

Viên nang: 250 mg.

Hỗn dịch uống: 125 mg/5 ml (120 ml).

Griseofulvin ultramicrosize (siêu vi hạt):

Viên nén: 125 mg, 165 mg, 250 mg, 330 mg.

Viên bao phim: 125 mg, 250 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Griseofulvin là kháng sinh kìm nấm thu được từ việc nuôi cấy chủng *Penicillium griseofulvum* hoặc bằng các phương pháp khác. Tác dụng kìm nấm của griseofulvin trước hết là do phá vỡ cấu trúc thoi gián phân tử bào nén làm ngừng pha giữa của phân bào, ức chế sự phân chia của tế bào nấm. Một cơ chế tác dụng khác cũng được đề cập đến là griseofulvin tạo ra DNA khiếm khuyết không có khả năng sao chép. Griseofulvin dạng vào các tế bào tiền thân keratin tạo ra môi trường bất lợi cho nấm xâm nhập. Da, tóc và móng bị nhiễm bệnh sẽ được thay thế bằng các mô lành không bị nhiễm nấm.

Griseofulvin có tác dụng đối với các nấm ngoài da khó chữa và lan rộng. Griseofulvin ức chế phát triển các nấm da *Trichophyton* (đặc biệt là *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. megninii*, *T. gallinae* và *T. schoenleinii*), *Microsporum* (như *M. audouinii*, *M. canis*, *M. gypseum*) và *Epidermophyton floccosum*.

Griseofulvin không có tác dụng trên vi khuẩn, các nấm *Candida*, *Actinomyces*, *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Cryptococcus*, *Coccidioides*, *Geotrichum*, *Histoplasma*, *Nocardia*, *Saccharomyces*, *Sporotrichum* hoặc *Malassezia furfur*.

Dược động học

Griseofulvin sau khi uống hấp thu thay đổi và không hoàn toàn ở đường tiêu hóa, tùy theo công thức điều chế. Hấp thu tăng lên khi dùng dạng siêu vi hạt hoặc được uống trong bữa ăn giàu chất béo. Nồng độ đỉnh trong máu đạt được trong vòng 4 giờ và duy trì khoảng 10 - 20 giờ.

Griseofulvin vi hạt có độ hấp thu thay đổi từ 25% đến 70%. Khi uống một liều duy nhất 500 mg dạng vi tinh thể ở người lớn lúc đói, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết thanh là 0,5 - 2 microgam/ml sau 4 giờ. Griseofulvin vi hạt tăng hấp thu đáng kể nếu uống cùng hoặc sau khi ăn thức ăn có lượng chất béo cao. Griseofulvin siêu vi hạt hấp thu tốt hơn dạng vi hạt (gấp 1,5 - 2 lần), gần như hoàn toàn sau khi uống.

Sau khi hấp thu, griseofulvin tập trung ở da, tóc, móng, gan, mô mỡ và cơ xương. Griseofulvin tích lũy vào các tế bào tiền thân keratin và có ái lực cao với các mô nhiễm bệnh. Thuốc cũng liên kết chặt chẽ với lớp keratin mới làm lớp keratin này chống lại sự

xâm nhập của nấm vào các tế bào mới hình thành. Có thể phát hiện thấy thuốc ở vỏ ngoài của lớp sừng ngay sau khi uống. Nồng độ 1 microgam/g đã tìm thấy ở da trong vòng 4 giờ sau khi uống một liều duy nhất 500 mg dạng vi tinh thể và sau 8 giờ là 3 microgam/g. Nếu dùng liều 500 mg và cứ cách 12 giờ uống một lần thì da có thể đạt được nồng độ 6 - 12 microgam/g trong 30 giờ, khi dùng liều này kéo dài liên tục trong vài tuần thì nồng độ duy trì được là 12 - 25 microgam/g da và nồng độ đồng thời trong huyết thanh sẽ là 1 - 2 microgam/ml. Khi ngừng thuốc, nồng độ griseofulvin ở trong da giảm nhanh hơn so với trong huyết tương. Trong vòng 2 ngày sau khi ngừng thuốc, sẽ không còn tìm thấy ở da và trong vòng 4 ngày sẽ không còn trong huyết tương. Nồng độ griseofulvin trong da ở khí hậu ám cao hơn ở khí hậu lạnh, có thể do thuốc hòa tan trong mồ hôi và sau đó đọng lại ở lớp sừng của da khi mồ hôi bay hơi. Điều này cũng được dùng để giải thích chênh lệch nghịch đảo của nồng độ thuốc trong da. Nồng độ thuốc cao nhất đo được ở lớp sừng ngoài cùng, trong khi đó ở các lớp sâu hơn thì nồng độ thấp hơn nhiều.

Bôi trên da, thuốc sẽ không thấm vào được lớp mô keratin.

Khoảng 84% griseofulvin liên kết với protein huyết tương. Griseofulvin có nửa đời thải trừ 9 - 24 giờ. Griseofulvin chuyển hóa chủ yếu ở gan; thuốc bị oxy hóa khử methyl bởi enzym P₄₅₀ và liên hợp với acid glucuronic chủ yếu ở gan. Chất chuyển hóa chính 6-demethyl griseofulvin không có tác dụng trên vi sinh vật. Một lượng lớn liều dùng (dạng siêu vi hạt) xuất hiện dưới dạng không biến đổi trong phân; dưới 1% đào thải ở dạng không biến đổi trong nước tiểu, một phần tiết ra mồ hôi.

Thuốc không đáp ứng với điều trị bôi tại chỗ; nhiễm bệnh ở lòng bàn chân, lòng bàn tay và móng đáp ứng chậm. Vì vậy, không nên dùng thuốc này để điều trị nhiễm nấm nhẹ hoặc không thường đáp ứng với các thuốc chống nấm bôi tại chỗ.

Chỉ định

Griseofulvin là thuốc kháng nấm dạng uống được dùng để điều trị các bệnh nhiễm nấm ngoài da, tóc và móng không đáp ứng với điều trị tại chỗ; bao gồm nấm da toàn thân, nấm da chân, nấm da đầu, nấm râu, nấm da đầu và nấm móng do các loài *Trichophyton*, *Microsporum* hoặc *Epidermophyton* nhạy cảm gây ra.

Chống chỉ định

Người bệnh bị rối loạn chuyển hóa porphyrin, bệnh gan nặng, bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE) hoặc suy tế bào gan và những người có tiền sử mẫn cảm với thuốc hoặc bất cứ thành phần nào trong thuốc.

Thận trọng

Griseofulvin có khả năng gây độc nặng. Người bệnh điều trị dài ngày phải kiểm tra thường kỳ chức năng thận, gan và máu. Cần ngừng thuốc nếu có hiện tượng giảm bạch cầu hạt. Một số hiếm trường hợp có thể xảy ra các tác dụng phụ nguy hiểm, thường do dùng liều cao và/hoặc điều trị kéo dài.

Vì griseofulvin đôi khi gây phản ứng mẫn cảm với ánh sáng, nên trong thời gian dùng thuốc, người bệnh cần tránh phơi nắng. Phản ứng mẫn cảm với ánh sáng có thể làm nặng thêm bệnh lupus ban đỏ. Thuốc có nguồn gốc từ các loài *Penicillium*, nên có khả năng dị ứng chéo với penicilin.

Griseofulvin có thể làm giảm tác dụng của thuốc tránh thai uống và nên bổ sung thuốc tránh thai một cách thận trọng trong quá trình điều trị.

Nghiên cứu *in vivo* và *in vitro* trên động vật có vú có cảnh báo: Đàn ông không nên có con trong khi dùng thuốc và trong vòng 6 tháng sau điều trị với griseofulvin.

Griseofulvin có thể làm sút kém tính linh hoạt của người lái xe và sử dụng máy móc.

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu trên động vật, thuốc gây độc cho thai, sảy thai và sinh quái thai, vì vậy không dùng griseofulvin cho người mang thai hoặc phụ nữ không nên có thai trong vòng 1 tháng sau khi ngừng điều trị.

Thời kỳ cho con bú

Không dùng griseofulvin trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn thường ở mức nhẹ và thoáng qua.

Thần kinh: Nhức đầu, mệt mỏi, ngủ gà, chóng mặt, mệt mỏi, lú lẫn, trầm cảm, hoặc kích thích, rối loạn giấc ngủ, rối loạn thần kinh ngoại vi; rối loạn thị giác, viêm dây thần kinh ngoại vi.

Tiêu hóa: Biếng ăn, buồn nôn, ỉa chảy, nôn, đau bụng, co cứng cơ. Viêm miệng, khô miệng, viêm lưỡi, rối loạn vị giác.

Da: Nổi mày đay, phát ban do mẫn cảm với ánh sáng, ban đỏ đa dạng, ban dạng mụn nước hoặc dạng sồi.

Gan: Độc hại gan, vàng da (thường gặp hơn khi dùng thuốc kéo dài hoặc liều cao).

Máu: Giảm bạch cầu, giả mẫn cảm.

Khác: Giảm nghe, suy thận, rối loạn hệ thần kinh ngoại vi, rối loạn kinh nguyệt. Griseofulvin có thể làm bệnh lupus ban đỏ nặng thêm.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Phản ứng chung và độc

Nhức đầu, rối loạn hệ tuần hoàn trung ương và rối loạn tiêu hóa, có thể khá nặng phải ngừng thuốc.

Phoi nắng (ngay cả trong một thời gian ngắn) có thể gây phát ban, ngứa, làm đỏ hoặc biến màu da hoặc bóng nắng nặng. Người bệnh cần phải tránh ánh sáng mặt trời chiếu trực tiếp, mặc quần áo bảo vệ, kể cả đội mũ và đeo kính râm, bôi kem chống nắng.

Phản ứng mẫn cảm

Các phản ứng này phần lớn dưới dạng ban ở da, nhưng ít khi nặng và ít gặp. Phải chú ý bất cứ biến chứng nào đe dọa tính mạng như phản ứng quá mẫn cảm (phù mạch, bệnh huyết thanh, phản vệ) hoặc phản ứng độc nặng ở gan. Người bệnh có phản ứng quá mẫn nặng hoặc tổn thương nặng ở gan, thận, tạo máu phải nhập viện và nếu cần, phải theo dõi ở một cơ sở chăm sóc tích cực kèm giám sát cẩn thận hô hấp và tim mạch.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Liều griseofulvin hàng ngày có thể uống 1 lần hoặc chia 2 - 4 lần. Thuốc nên uống cùng hoặc sau bữa ăn.

Thời gian điều trị tùy thuộc độ dày của lớp sừng (keratin), vị trí nhiễm bệnh và đáp ứng của từng người bệnh. Nói chung cần điều trị liên tục ít nhất từ 2 đến 8 tuần với nhiễm nấm da và tóc, tới 6 tháng đối với nhiễm nấm móng tay và 12 tháng hoặc hơn với nhiễm nấm móng chân.

Griseofulvin cũng đã từng được dùng dưới dạng thuốc xịt tại chỗ (thuốc xịt 1%) trong bệnh nấm da chân.

Liều lượng:

Người lớn:

Griseofulvin vi hạt: 500 - 1 000 mg/ngày, uống một lần hoặc chia làm nhiều lần.

Griseofulvin siêu vi hạt (liều được giảm khoảng ¼): 330 mg hoặc 375 mg/ngày phụ thuốc vào dạng bào chế, uống một lần hoặc chia làm nhiều lần. Liều tối 750 mg/ngày được dùng cho nhiễm nấm khó chữa trị hơn, để điều trị triệt để như nhiễm nấm móng hoặc nấm da chân.

Trẻ em:

Trẻ em lớn hơn 2 tuổi:

Griseofulvin vi hạt: Thường dùng 10 - 20 mg/kg/ngày, uống một lần hoặc chia 2 lần với nấm da đầu. Liều cao hơn (20 - 25 mg/kg/ngày, trong 8 - 12 tuần) đã được một số nhà lâm sàng khuyến cáo ở một số nước (Chưa được chấp nhận).

Griseofulvin siêu vi hạt: Liều thường dùng 7,3 mg/kg/ngày (khoảng 5 - 15 mg/kg/ngày), uống một lần hoặc chia 2 lần (liều tối đa: 750 mg).

Theo Dược thư Anh (BNFC 2011 - 2012) có khuyến cáo:

Các nhiễm nấm trên da khi điều trị tại chỗ không khỏi: Trẻ em từ 1 tháng tuổi - 12 tuổi dùng 10 mg/kg/ngày, uống 1 lần hoặc chia làm nhiều lần (tối đa 500 mg). Trường hợp bệnh nặng có thể tăng liều gấp đôi và giảm liều khi có đáp ứng. Trẻ 12 - 18 tuổi: 500 mg một ngày, uống 1 lần hoặc chia làm nhiều lần, trường hợp bệnh nặng có thể tăng liều gấp đôi và giảm liều khi có đáp ứng.

Nhiễm nấm móng do *Trichophyton tonsurans*: Trẻ từ 1 tháng - 12 tuổi cho uống 15 - 20 mg/kg/ngày (tối đa 1 g), uống một lần hoặc chia làm nhiều lần; trẻ từ 12 - 18 tuổi uống 1 g/ngày, uống một lần hoặc chia làm nhiều lần.

Tương tác thuốc

Rượu: Griseofulvin làm tăng tác dụng của rượu (alcohol), uống đồng thời với thuốc có thể làm cho tim đập nhanh, đỏ bừng và vã mồ hôi.

Phenobarbital có thể làm giảm nồng độ griseofulvin trong máu do làm giảm hấp thu griseofulvin và gây cảm ứng enzym cytochrome P₄₅₀ ở microsomal gan, do đó tốt nhất là không dùng đồng thời 2 thuốc này. Nếu trường hợp phải dùng đồng thời, thì nên chia liều griseofulvin thành 3 lần/ngày. Nên kiểm tra nồng độ griseofulvin trong máu và nếu cần phải tăng liều.

Nồng độ trong máu của griseofulvin bị giảm bởi các thuốc chuyển hóa enzym.

Griseofulvin làm tăng tốc độ chuyển hóa và giảm tác dụng của một vài thuốc chống đông nhóm coumarin và thuốc tránh thai uống:

Tác dụng của warfarin bị giảm; có thể cần điều chỉnh liều thuốc chống đông khi điều trị đồng thời và sau khi ngừng griseofulvin.

Thuốc tránh thai dạng uống: Dùng đồng thời với griseofulvin có thể làm tăng chuyển hóa estrogen trong các thuốc này dẫn đến mất kinh, tăng chảy máu giữa vòng kinh và giảm hiệu quả thuốc tránh thai.

Các thuốc khác: Dùng đồng thời griseofulvin và theophyllin làm tăng thanh thải theophyllin và rút ngắn nửa đời theophyllin. Tuy nhiên, tăng độ thanh thải này không rõ ràng ở tất cả người bệnh dùng thuốc đồng thời.

Bắt đầu điều trị griseofulvin ở người đang dùng aspirin sẽ gây giảm nồng độ salicylat trong huyết tương.

Griseofulvin và cyclosporin dùng đồng thời có thể làm giảm nồng độ cyclosporin trong máu.

Griseofulvin có thể ngăn cản đáp ứng của bromocriptin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 20 °C.

Cần đựng hỗn dịch uống griseofulvin trong các chai lọ màu, tránh ánh sáng, nút kín và tránh để đông lạnh.

Phải đựng dạng viên nén và nang trong các chai, lọ nút chặt.

Quá liều và xử trí

Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

Rửa dạ dày kèm bảo vệ đường hô hấp có thể có ích. Không có bằng chứng ủng hộ dùng than hoạt, thuốc tẩy hoặc loại trừ thuốc bằng phương pháp ngoài cơ thể.

Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Thông tin qui chế

Griseofulvin có trong Danh mục thuốc thiết yếu 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

Gifuldin 250; Glovin; Nesfulvin-500.

GUAIFENESIN

Tên chung quốc tế: Guaifenesin.

Mã ATC: R05CA03.

Loại thuốc: Thuốc long đờm.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang 200 mg; viên nang giải phóng kéo dài 300 mg.

Viên nén 100 mg, 200 mg; viên nén giải phóng kéo dài 1200 mg.

Dung dịch uống 100 mg/5 ml, 200 mg/5ml.

Ché phẩm dạng thuốc phổi hợp với dyphylin, theophyllin, pseudoephedrin, codein, dextromethorphan.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Guaifenesin có tác dụng long đờm do kích thích tăng tiết dịch ở đường hô hấp, làm tăng thể tích và giảm độ nhớt của dịch tiết ở khí quản và phế quản. Nhờ vậy, thuốc làm tăng hiệu quả của phản xạ ho và làm dễ tống đờm ra ngoài hơn. Cơ chế này khác với cơ chế của các thuốc chống ho, thuốc không làm mất ho. Thuốc được chỉ định để điều trị triệu chứng ho có đờm quánh đặc khó khạc do cảm lạnh, viêm nhẹ đường hô hấp trên. Thuốc thường được kết hợp với các thuốc giãn phế quản, thuốc chống sung huyết mũi, kháng histamin hoặc thuốc chống ho opiat.

Dược động học

Sau khi uống, thuốc hấp thu tốt từ đường tiêu hoá. Trong máu, 60% lượng thuốc bị thủy phân trong vòng 7 giờ. Chất chuyển hoá không còn hoạt tính được thải trừ qua thận. Sau khi uống 400 mg guaifenesin, không phát hiện thấy thuốc ở dạng nguyên vẹn trong nước tiểu. Nửa đời thải trừ của guaifenesin khoảng 1 giờ.

Chỉ định

Làm long đờm khi ho có đờm đặc, út đọng đờm, gây cảm trở đường hô hấp.

Chống chỉ định

Quá mẫn với guaifenesin.

Trẻ em dưới 4 tuổi.

Thận trọng

Không sử dụng guaifenesin trong các trường hợp ho kéo dài hay mạn tính như ở bệnh nhân hút thuốc, bị hen, viêm phế quản mạn tính, khí thũng phổi hoặc ho có quá nhiều đờm.

Bệnh nhân cần được bù nước đầy đủ trong khi sử dụng thuốc. Không tự ý sử dụng thuốc quá 7 ngày mà không tham khảo ý kiến bác sĩ.

Guaifenesin được coi là không an toàn khi sử dụng cho bệnh nhân bị rối loạn chuyển hoá porphyrin do thuốc gây rối loạn chuyển hoá porphyrin trên động vật thí nghiệm.

Sử dụng ở trẻ em: Guaifenesin đã từng được dùng cho trẻ em. Tuy nhiên đã có nhiều báo cáo về ngộ độc và quá liều, có thể gây tử vong do dùng các chế phẩm thuốc ho và chữa cảm lạnh không kê đơn có chứa các chất long đờm (bao gồm cả guaifenesin) cho trẻ nhỏ. Vì vậy khuyến cáo không tự ý sử dụng guaifenesin cho trẻ dưới 4 tuổi trừ khi có chỉ định của bác sĩ.

Một số kết hợp không hợp lý như kết hợp guaifenesin với thuốc

ho, vì phản xạ ho giúp tống đờm ra ngoài, nhất là ở người cao tuổi.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu có kiểm soát đủ lớn trên phụ nữ mang thai. Do chưa thể loại trừ hoàn toàn nguy cơ của thuốc đối với thai, cần thận trọng và chỉ nên sử dụng guaifenesin cho phụ nữ có thai khi xét thấy lợi ích cho mẹ vượt trội nguy cơ đối với thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có dữ liệu về việc sử dụng guaifenesin ở phụ nữ cho con bú. Cần thận trọng khi dùng guaifenesin cho đối tượng bệnh nhân này.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các phản ứng hiếm hoặc ít gặp: Chóng mặt, đau đầu, tiêu chảy, nôn hoặc buồn nôn, đau bụng, ban da, mày đay.

Sồi thận đã được báo cáo ở những bệnh nhân lạm dụng chế phẩm có chứa guaifenesin.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tác dụng không mong muốn thường nhẹ, tự hết. Nếu nôn nhiều hoặc đau bụng nhiều nên ngừng thuốc. Tránh dùng thuốc kéo dài. Rất thận trọng khi dùng thuốc cho trẻ em dưới 12 tuổi, nhất là dưới 2 tuổi. Cần uống nhiều nước để giúp làm lỏng đờm quánh.

Liều lượng và cách dùng

Viên thuốc tác dụng kéo dài: Phải nuốt nguyên viên, không được bẻ, nhai hoặc nghiền. Uống thuốc với một cốc nước đầy.

Người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên: 200 - 400 mg mỗi 4 giờ. Nếu dùng chế phẩm tác dụng kéo dài: 600 mg hoặc 1,2 g mỗi 12 giờ. Liều tối đa: 2,4 g mỗi ngày.

Trẻ em 6 đến dưới 12 tuổi: 100 - 200 mg mỗi 4 giờ. Nếu dùng chế phẩm tác dụng kéo dài: 600 mg mỗi 12 giờ. Liều tối đa: 1,2 g mỗi ngày.

Trẻ em 4 đến dưới 6 tuổi: 50 - 100 mg mỗi 4 giờ. Nếu dùng chế phẩm tác dụng kéo dài: 300 mg mỗi 12 giờ. Liều tối đa: 600 mg mỗi ngày.

Tương tác thuốc

Tương tác thuốc - thuốc: Không sử dụng chế phẩm phối hợp guaifenesin với dextromethorphan cho bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế MAO.

Cần thận trọng khi sử dụng chế phẩm phối hợp của guaifenesin và phenylpropanolamin cho bệnh nhân tăng huyết áp, có bệnh tim, đái tháo đường hay bệnh mạch ngoại vi, phì đại tuyến tiền liệt và glôcôm.

Tương tác thuốc - xét nghiệm: Sử dụng guaifenesin có thể cho kết quả dương tính giả ở xét nghiệm đo acid vanillylmandelic trong nước tiểu. Cần ngừng dùng guaifenesin 48 giờ trước khi lấy mẫu nước tiểu để làm xét nghiệm này.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ 15 - 30 °C, trong bao bì kín, trừ khi có hướng dẫn khác của nhà sản xuất.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng cấp tính: Nếu dùng guaifenesin với liều cao hơn liều điều trị thông thường có thể gây buồn nôn, nôn.

Xử trí: Rửa dạ dày nếu phát hiện sôm, chừa triệu chứng.

Mạn tính: Lạm dụng chế phẩm có chứa guaifenesin có thể gây soi thận.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Babyflu Expectorant; Pediaflu.

GUANETHIDIN

Tên chung quốc tế: Guanethidine.

Mã ATC: C02CC02; S01EX01.

Loại thuốc: Thuốc hạ huyết áp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 10 mg, 25 mg (dạng guanethidin monosulfat).

Óng tiêm: 10 mg/ml (dạng guanethidin monosulfat).

Dung dịch nhỏ mắt: 5% (10 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Guanethidin là thuốc ức chế thần kinh giao cảm ngoại vi sau hạch, do đó gây hạ huyết áp vì ức chế tái tạo, dự trữ và giải phóng noradrenalin ở cuối dây thần kinh sau hạch, nhưng không ảnh hưởng đến bài tiết catecholamin ở tuyến thượng thận. Guanethidin không qua hàng rào máu não nên không có tác dụng trên hệ thần kinh trung ương. Guanethidin không có tác dụng trên hệ thần kinh phó giao cảm. Thời gian bắt đầu có tác dụng của guanethidin thường chậm, thông thường phải sau khi uống thuốc 2 - 3 ngày mới có tác dụng hạ huyết áp tối đa và tác dụng hạ huyết áp có thể kéo dài tới 10 ngày. Hiện nay, guanethidin ít được dùng vì dung nạp kém và vì có nhiều loại thuốc khác. Thuốc chỉ dùng cho những người bệnh không dung nạp hoặc không điều trị được bằng các thuốc khác. Guanethidin còn có tác dụng tăng nhu động dạ dày - ruột và gây tê nhẹ. Nhỏ tại chỗ vào mắt guanethidin gây co đồng tử, sa mi và giảm sản xuất dịch nội nhãn, làm giảm nhãn áp.

Dược động học

Sự hấp thu guanethidin thay đổi nhiều tùy từng người bệnh, thường từ 3 - 30% liều uống vào được vòng tuần hoàn chung. Sau khi hấp thu, thuốc phân bố rộng khắp các mô và vận chuyển nhanh tới nơi tác dụng tại tế bào thần kinh, sau đó thải trừ với nửa đời thải trừ là 5 ngày. Vì thuốc có nửa đời dài nên chỉ cần uống thuốc 1 lần/ngày, liều nhắc lại hàng ngày sẽ tích tụ trong ít nhất 2 tuần. Thuốc không liên kết với protein huyết thanh. Cơ thể chưa có đáp ứng hạ huyết áp tối đa trong vòng 1 - 3 tuần sau khi bắt đầu hoặc thay đổi liều. Khi ngừng thuốc, huyết áp giữ ở mức giảm trong 3 - 4 ngày sau đó, rồi dần trở về mức trước khi điều trị sau 1 - 3 tuần. Guanethidin được chuyển hóa thành các chất không hoạt tính, bài tiết qua nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa và khoảng 6,4% dưới dạng không đổi.

Chỉ định

Tăng huyết áp vừa đến nặng và tăng huyết áp do viêm thận, bể thận, thoái hóa dạng tinh bột ở thận và hẹp động mạch thận. Thuốc có thể dùng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuốc điều trị tăng huyết áp khác. Thuốc dùng tại chỗ để điều trị glôcôm góc mở mạn tính và các bệnh mắt liên quan đến cường chúc năng tuyến giáp như lồi mắt, liệt mắt, mi mắt chậm, co mi.

Chống chỉ định

Người bị u tế bào ura crom (u tuy thượng thận) và người bệnh trước đây đã điều trị bằng các thuốc ức chế monoamin oxidase (IMAO). Quá mẫn với guanethidin và các dẫn chất hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Suy tim sung huyết.

Suy thận (độ thanh thải creatinin 10 - 40 ml/phút).

Phụ nữ có thai (chỉ dùng cho phụ nữ có thai như là lựa chọn cuối cùng).

Thận trọng

Thận trọng với trường hợp suy thận vừa (độ thanh thải creatinin 41 - 60 ml/phút) hoặc bị xơ cứng mạch vành hay não, hoặc hạ huyết áp tư thế đứng.

Bệnh động mạch vành hoặc mồi nhồi máu cơ tim, bệnh mạch máu não. Người bệnh hen hoặc có tiền sử loét đường tiêu hóa.

Tập thể dục, vận động, sốt cao làm tăng tác dụng hạ huyết áp của guanethidin, do đó khi có sốt cần giảm liều lượng thuốc.

Thuốc có thể gây suy tuần hoàn hoặc ngừng tim khi tiến hành các phẫu thuật ở những người bệnh đang dùng guanethidin. Do vậy, để đề phòng các tai biến trên cần phải ngừng hoặc giảm liều dùng guanethidin 2 - 3 tuần trước khi thực hiện phẫu thuật.

Trong trường hợp người bệnh đang cần phải thực hiện các thủ thuật cấp cứu mà không thể dừng điều trị bằng guanethidin thì phải dùng oxy và liều atropin thích hợp trước khi gây mê.

Những người bệnh dùng guanethidin để nhỏ mắt, cần phải thường xuyên theo dõi dấu hiệu tổn thương kết mạc.

Thời kỳ mang thai

Thuốc có trọng lượng phân tử 296 Dalton, nên rất dễ dàng đi qua rau thai và vào胎盘. Tuy nhiên, cho đến nay chưa có nhiều bằng chứng khẳng định tác dụng phụ của thuốc trên bào thai và thai nhi. Hiện tại mới ghi nhận có bất thường ở 1 trẻ trong 13 bà mẹ dùng nhiều thuốc chống tăng huyết áp, trong đó có guanethidin trong 3 tháng đầu thai kỳ. Vì không có bằng chứng khẳng định chắc chắn tính an toàn của thuốc ở phụ nữ mang thai, nên thuốc chỉ là lựa chọn cuối cùng trong điều trị tăng huyết áp ở phụ nữ mang thai. Tuy nhiên, không nên dùng thuốc này cho phụ nữ có thai ở 3 tháng đầu và ít nhất 2 tuần trước khi sinh hoặc khi sinh, vì thuốc có thể gây tắc ruột, liệt ruột ở trẻ sơ sinh.

Thời kỳ cho con bú

Các nhà sản xuất công bố guanethidin bài tiết một lượng rất nhỏ qua sữa. Tuy nhiên, vì thuốc có trọng lượng phân tử thấp (296 Dalton) nên dự đoán có thể đi qua sữa, nhưng cho đến nay chưa có bằng chứng khẳng định ảnh hưởng của thuốc trên trẻ bú mẹ dùng guanethidin.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tim mạch: Hạ huyết áp tư thế hoặc sau luyện tập (biểu hiện như yếu, mệt mỏi, chóng mặt, ngất); phù và tăng cân; thỉnh thoảng suy tim sung huyết.

Tiêu hóa: Tăng nhu động ruột và ỉa chảy nặng.

Niệu - sinh dục: Úc chế xuất tinh, dài đêm.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Mỏi mệt.

Tiêu hóa: Chán ăn, buồn nôn, nôn, khô miệng.

Da: Viêm da.

Niệu - sinh dục: Tăng urê huyết.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tim mạch: Nhịp chậm hoặc блок nút nhĩ thất hoàn toàn.

Thần kinh: Trầm cảm.

Thần kinh - cơ: Đau cơ, rung cơ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi dùng guanethidin nếu các phản ứng phụ xảy ra cần phải ngừng thuốc ngay và dùng các thuốc điều trị triệu chứng. Ví dụ khi xuất hiện tiêu chảy cho người bệnh dùng codein phosphat hoặc các thuốc kháng muscarin.

Liều lượng và cách dùng

Liều uống:

Uống 1 lần trong ngày.

Người bệnh ngoại trú: Liều bắt đầu 10 mg/ngày, sau đó tùy theo đáp ứng của người bệnh có thể tăng liều 10 - 12,5 mg/ngày; mỗi

lần tăng liều cách nhau khoảng từ 5 - 7 ngày, hoặc dùng liều trung bình 25 - 50 mg/ngày.

Người bệnh nằm viện: Liều ban đầu 25 - 50 mg, sau tăng thêm 25 - 50 mg mỗi ngày hoặc cách ngày. Liều có thể tăng đến 400 mg/ngày, nếu cần.

Trẻ em: Liều bắt đầu 0,2 mg/kg/ngày một lần, sau tăng thêm mỗi lần một lượng bằng liều ban đầu, cách nhau khoảng 1 - 2 tuần, tăng đến tối đa 3 mg/kg/ngày, nếu cần.

Người cao tuổi: 5 mg một lần/ngày.

Người bệnh có mucus lọc cầu thận 40 - 65 ml/1,73 m² cần phải giảm liều guanethidin.

Tiêm bắp:

Để điều trị cơn tăng huyết áp (kể cả nhiễm độc thai nghén): Tiêm bắp một lần 10 - 20 mg, thuốc thường gây hạ huyết áp trong vòng 30 phút, đạt tác dụng tối đa sau 1 - 2 giờ và duy trì tác dụng trong 4 - 6 giờ. Nếu cần có thể tiêm thêm một liều 10 - 20 mg nữa, cách sau liều trước 3 giờ.

Chú ý: Cần dùng thuốc theo đúng hướng dẫn. Nếu quên dùng thuốc, chỉ dùng liều tiếp, không uống bù (gấp đôi liều). Tránh đứng lâu hoặc đứng lên đột ngột, đặc biệt buổi sáng. Tránh dùng rượu để giảm nguy cơ tụt huyết áp đột ngột. Tránh dùng những thuốc không cần đơn có chứa ephedrin, phenylpropanolamin hoặc pseudoephedrin.

Đối với người bệnh suy thận có độ thanh thải creatinin < 10 ml/phút, cần dùng thuốc cách nhau 24 - 36 giờ.

Dùng trong nhãn khoa: Để điều trị glôcôm góc mở mạn tính hoặc mắt lồi liên quan đến bệnh cường giáp trạng, nhỏ 1 hoặc 2 giọt dung dịch tra mắt 5% vào mỗi mắt, ngày nhỏ 2 hoặc 4 lần.

Tương tác thuốc

Dùng guanethidin cho người bệnh trước đó có điều trị bằng các thuốc ức chế monoamin oxydase có thể làm giải phóng một lượng lớn catecholamin gây cơn tăng huyết áp nguy hiểm. Do vậy, không chỉ định dùng đồng thời hoặc phải ngừng thuốc ức chế monoamin oxydase ít nhất 14 ngày trước khi bắt đầu điều trị bằng guanethidin. Dùng đồng thời guanethidin với các thuốc chống loạn nhịp và digitalis có thể gây chậm nhịp tim.

Tác dụng hạ huyết áp của guanethidin có thể tăng lên bởi các thuốc hạ huyết áp khác như reserpine, methyldopa, các thuốc giãn mạch (đặc biệt minoxidil), các thuốc chẹn kênh calci, các thuốc chẹn beta hoặc các thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin, thuốc lợi niệu và rượu.

Tác dụng hạ huyết áp của thuốc bị giảm bởi clorpromazin, dẫn chất phenothiazin, các thuốc chống trầm cảm ba vòng, các thuốc ngừa thai đường uống, ephedrin, methylphenilat.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản thuốc trong đồ đựng kín, tránh ẩm, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ từ 15 - 30 °C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Hạ huyết áp tư thế có thể gây ngất, nhịp tim chậm xoang, mệt mỏi, chóng mặt, nhìn mờ, yếu cơ, buồn nôn, nôn, ỉa chảy nặng và thiểu niệu.

Điều trị: Đầu tiên gây nôn hoặc rửa dạ dày và dùng than hoạt để giảm hấp thu.

Có thể khắc phục hạ huyết áp tư thế bằng cách để người bệnh nằm, truyền dịch và chất điện giải, nếu cần, thận trọng cho dùng thuốc tăng huyết áp. Có thể điều trị nhịp tim chậm bằng atropin, điều trị tiêu chảy bằng thuốc chống cholinergic.

HALOPERIDOL

Tên chung quốc tế: Haloperidol.

Mã ATC: N05AD01.

Loại thuốc: Thuốc an thần kinh thuộc nhóm butyrophenon.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 0,5 mg; 1 mg; 1,5 mg; 2 mg; 5 mg; 10 mg và 20 mg.

Thuốc tiêm: 5 mg haloperidol lactat/ml; 50 mg và 100 mg haloperidol decanoat/ml (tính theo base). Đây là dạng thuốc tác dụng kéo dài.

Dung dịch uống 0,05% (40 giọt = 1 mg), 0,2% (10 giọt = 1 mg).

Được lý và cơ chế tác dụng

Haloperidol là thuốc an thần kinh cổ điển (thế hệ 1) dẫn xuất từ butyrophenon. Tác dụng được lý chính của haloperidol tương tự như của clorpromazin. Cơ chế chính xác tác dụng an thần kinh của haloperidol chưa rõ ràng. Thuốc ức chế TKTW ở vùng dưới vỏ não của cấu tạo lõi của não, não giữa và thân não, cơ chế tác dụng được biết đến nhiều là haloperidol phong tỏa cạnh tranh với thụ thể dopamin 2 (D2) sau synap trên hệ TKTW và đối kháng tác dụng với acid glutamic trong hệ thống ngoại tháp. Haloperidol có tác dụng chống nôn rất mạnh, cơ chế chống nôn của thuốc cũng chưa rõ ràng, có thể haloperidol có tác dụng chống nôn thông qua việc ức chế thụ thể dopamin 2 (D2) ở vùng khởi động hóa thuỷ thai truyền tín hiệu đến trung tâm nôn ở não. Giống như các thuốc đối kháng thụ thể dopamin khác (clorpromazin), haloperidol có tác dụng lên hệ ngoại tháp và có phạm vi điều trị hẹp giữa liều điều trị các loạn thần và liều tác dụng lên hệ ngoại tháp. Haloperidol ít gây ngủ, hạ huyết áp hay giảm thân nhiệt hơn clorpromazin. Điều trị thuốc trong thời gian dài không thấy gây chứng béo phì, chứng này là vẫn dễ nổi bật trong khi điều trị với nhóm phenothiazin (như clorpromazin). Người bệnh không bị an thần, do đó làm tăng khả năng thực hiện liệu pháp tâm lý.

Được động học:

Hấp thu: Sau khi uống, haloperidol được hấp thu từ 60 - 70% ở đường tiêu hóa. Thuốc qua tuần hoàn ruột - gan, nồng độ đỉnh của haloperidol trong huyết thanh đạt được sau khoảng 2 đến 6 giờ. Nồng độ haloperidol vẫn có thể phát hiện trong huyết tương người bệnh trong vài tuần sau khi uống 1 liều thuốc. Sau khi tiêm bắp haloperidol decanoat, nồng độ thuốc trong huyết tương thường rõ trong vòng 1 ngày và nồng độ đỉnh thường đạt được trong 6 - 7 ngày. Nồng độ haloperidol ổn định trong huyết tương thường đạt được khoảng 3 tháng sau khi tiêm bắp 1 lần mỗi tháng. Trong phạm vi liều thường dùng dưới dạng tiêm bắp, nồng độ haloperidol decanoat huyết tương tỷ lệ và tuyến tính với liều.

Phân bố: Haloperidol được phân bố rộng khắp cơ thể, qua được hàng rào máu - não, sữa mẹ và liên kết cao với protein huyết tương, xấp xỉ 92%.

Chuyển hóa: Haloperidol chuyển hóa chủ yếu ở gan: 50 - 60% glucuronid hóa thành chất không có tác dụng; 23% khử hóa thành chất không có tác dụng qua isoenzym CYP3A4 và 20 - 30% khử alkyl oxy - hóa qua isoenzym CYP3A4 thành dẫn chất pyridinum độc; vì vậy có sự tương tác thuốc khi haloperidol được điều trị đồng thời với những thuốc gây cảm ứng hoặc ức chế những enzym oxy - hóa thuốc ở gan.

Thải trừ: Nửa đời của haloperidol sau khi uống một liều là 18 giờ. Dạng thuốc haloperidol decanoat là 21 ngày. Một liều uống haloperidol bài tiết vào phân khoảng 15% và vào nước tiểu khoảng 30%. Chỉ có 1% thuốc được bài tiết qua thận ở dạng không bị chuyển hóa.

Chỉ định

Bệnh tâm thần phân liệt.

Hội chứng Tourette ở trẻ em và người lớn.

Hành vi, ứng xử bất thường ở trẻ em.

Điều trị loạn thần không do tâm thần phân liệt: An thần gây ngủ cấp cứu ở người mê sảng kích động; điều trị phụ thuộc vào nghiện rượu; buồn nôn và nôn sau phẫu thuật; loạn thần/kích động trong sa sút trí tuệ do bệnh Alzheimer.

Chống chỉ định

Người bệnh dùng quá liều barbiturat, opiat hoặc rượu; bệnh Parkinson, bệnh trầm cảm nặng, hôn mê do bất kỳ nguyên nhân nào và loạn chuyển hóa porphyrin.

Tránh dùng hoặc sử dụng thuốc rất thận trọng trong các trường hợp sau:

Rối loạn vận động ngoại tháp, chứng liệt cứng, bệnh gan, bệnh thận, bệnh máu và động kinh, cường giáp, điều trị đồng thời với thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương, adrenalin và các thuốc có tác dụng giống giao cảm khác, người bệnh mẫn cảm với thuốc.

Thận trọng

Trẻ em và thiếu niên (rất dễ gặp các tác dụng ngoại tháp).

Người suy túy.

Người có u tể bào uра crôm.

Người suy gan, thận, bệnh tim mạch, bệnh mạch máu não, bệnh về chức năng hô hấp, người có bệnh glôcôm góc đóng, đái tháo đường, bệnh nhược cơ, phi đại tuyễn tiền liệt, người bị nhiễm độc tuyễn giáp và người cao tuổi (để bị phản ứng phụ ngoại tháp hoặc/ và hạ huyết áp thế đứng), đặc biệt đối với người cao tuổi bị sa sút trí tuệ vì làm tăng nguy cơ tử vong.

Khi cần phải phối hợp với 1 thuốc chống Parkinson để xử lý các triệu chứng ngoại tháp do haloperidol, có thể cần phải tiếp tục dùng thuốc chống Parkinson trong 1 thời gian sau khi ngừng haloperidol để tránh xuất hiện lại các triệu chứng.

Dùng haloperidol điều trị hưng cảm ở người bệnh bị bệnh lưỡng cực, cần thận trọng vì có thể thay đổi tính khí nhanh chóng thành trầm cảm.

Phải theo dõi số lượng bạch cầu vì thuốc có nguy cơ làm giảm bạch cầu.

Haloperidol có thể ảnh hưởng đến khả năng thực hiện những hoạt động đòi hỏi sự tỉnh táo và khả năng phối hợp động tác, thí dụ vận hành máy, lái xe.

Gần đây, theo cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) khuyến cáo các nhà lâm sàng cần thận trọng khi kê đơn haloperidol cho các bệnh nhân mất trí nhớ có liên quan đến các trạng thái tâm thần hoặc nếu đang sử dụng thì không nên ngừng thuốc đột ngột vì có thể làm tăng nguy cơ tử vong cho bệnh nhân.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu đầy đủ trên người. Tuy nhiên đã có một số báo cáo dị dạng ở các chi thai nhi khi bà mẹ dùng haloperidol cùng với một số thuốc khác (nghi có khả năng gây quái thai trong 3 tháng đầu). Triệu chứng nhiễm độc có thể xảy ra ở trẻ sơ sinh tiếp xúc với liều cao thuốc chống loạn thần cho vào cuối thai kỳ: trẻ sơ sinh có nguy cơ xuất hiện triệu chứng ngoại tháp và/hoặc triệu chứng cai thuốc sau khi sinh, gồm có: vật vã, tăng trương lực, giảm trương lực, triệu chứng giống loạn động muộn, run, buồn ngủ và khó bú. Phải theo dõi bắt cứ trẻ sơ sinh nào có triệu chứng ngoại tháp hoặc triệu chứng cai thuốc vì các triệu chứng này có thể tự hết hoặc phải được tăng cường điều trị.

Thuốc chỉ nên dùng trong đầu và cuối thai kỳ khi lợi ích tiềm năng được chứng minh có lợi hơn nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Haloperidol bài tiết vào sữa mẹ. Trong thời gian điều trị bằng haloperidol, không nên cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hội chứng ngoại tháp xảy ra ở 40 - 70% số người bệnh được điều trị. Haloperidol có thể làm tăng nồng độ prolactin trong huyết tương tùy thuộc vào liều dùng.

Thường gặp, ADR >1/100

Đau đầu, chóng mặt, trầm cảm và an thần. Triệu chứng ngoại tháp với rối loạn trương lực cấp, hội chứng Parkinson, đứng ngồi không yên. Loạn động muộn xảy ra khi điều trị thời gian dài.

Ít gặp, 1/100 >ADR >1/1 000

Tăng tiết nước bọt và mồ hôi, ăn mất ngon, mất ngủ và thay đổi thể trọng. Tim đập nhanh và hạ huyết áp, tiết nhiều sữa, to vú nam giới, ít kinh hoặc mất kinh, nôn, táo bón, khó tiêu, khô miệng. Triệu chứng ngoại tháp với kiểu kích thích vận động, suy nhược, yếu cơ. Cơn động kinh lớn, kích động tâm thần, lú lẫn, bí urin và nhìn mờ.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Phản ứng quá mẫn, ví dụ phản ứng da, mày đay, choáng phản vệ. Hội chứng thuốc an thần kinh ác tính. Giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt và giảm tiểu cầu. Loạn nhịp thất, hạ glucose huyết, viêm gan và tắc mật trong gan.

Nói chung, những phản ứng ngoại tháp được kiểm soát bằng cách giảm liều hoặc điều trị bằng thuốc chống Parkinson. Tăng nhãn áp có thể xảy ra khi haloperidol được điều trị đồng thời với thuốc kháng cholin, bao gồm thuốc chống Parkinson.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Những rối loạn ngoại tháp là vấn đề chủ yếu trong xử trí lâm sàng đối với những người bệnh dùng thuốc an thần. Phản ứng này có thể xảy ra đối với bất kỳ thuốc an thần nào, nhưng đặc biệt nổi bật đối với thuốc thuộc nhóm butyrophenon trong đó có haloperidol. Để xử trí phản ứng này, cần giảm liều haloperidol và/hoặc sử dụng thuốc chẹn thần kinh đối giao cảm, levodopa hoặc bromocriptin, hoặc thay thế haloperidol bằng thuốc an thần khác ít gây rối loạn ngoại tháp hơn haloperidol, như thioridazine.

Triệu chứng ngoại tháp phụ thuộc vào liều dùng, rất hiếm khi xảy ra khi dùng liều dưới 3 mg/ngày. Triệu chứng ngoại tháp kiểu kích thích vận động có thể xảy ra sau khi dùng haloperidol liều đơn hoặc liều nhắc lại. Suy nhược có thể xảy ra, đặc biệt sau khi dùng liều đầu tiên cao. Loạn nhịp thất rất hiếm và chỉ xảy ra khi dùng liều cao và ở những người bệnh có QT kéo dài. Trong những trường hợp này, nguyên nhân liên quan đến haloperidol chưa rõ, nhưng phải được xem xét trước khi điều trị với haloperidol liều cao. Đã có thông báo về một số trường hợp rối loạn bài tiết hormon chống lợi niệu. Động kinh cơn lớn đã được thông báo ở những người động kinh đã được kiểm soát tốt trước đó. Người được điều trị bằng thuốc an thần có thể không cho thấy những triệu chứng và dấu hiệu báo động ở mức độ giống như những người không được điều trị; bởi vậy cần quan tâm chung tới những người đang khỏe mạnh. Thầy thuốc phải quan sát và nhận biết nguy cơ của hội chứng an thần kinh ác tính. Đó là một phản ứng không mong muốn rất nguy hiểm, một phản ứng đặc ứng, có thể xảy ra do điều trị bằng thuốc an thần. Đặc điểm lâm sàng thường gồm: sốt cao, triệu chứng ngoại tháp nặng (bao gồm tăng trương lực cơ), rối loạn chức năng giao cảm và rối loạn ý thức mê sảng. Tồn thương cơ - xương có thể xảy ra (tiêu cơ vân). Yếu tố có thể dẫn đến xuất hiện hội chứng thuốc an thần kinh ác tính bao gồm: mất nước, bệnh não thực thể tồn tại từ trước, và người bị bệnh AIDS. Trẻ em và nam thiếu niên đặc biệt nhạy cảm với phản ứng này. Triệu chứng phát triển nhanh chóng từ 24 - 72 giờ và có thể xảy ra từ vài ngày tới vài tháng sau khi bắt đầu điều trị bằng thuốc an thần hoặc tăng liều. Tuy nhiên, triệu chứng này dường như không liên quan chặt chẽ với liều hoặc thời gian điều trị. Triệu chứng có thể kéo dài tới 14 ngày sau khi ngừng uống thuốc hoặc 4 tuần sau khi ngừng dùng thuốc tác dụng kéo

dài. Khi chẩn đoán có hội chứng an thần kinh ác tính, phải ngừng thuốc an thần ngay, chỉ định điều trị triệu chứng và hỗ trợ (truyền tĩnh mạch huyết thanh mặn và ngọt, cho thuốc hạ nhiệt và kháng sinh, cần dùng benzodiazepin. Điều trị bằng thuốc đặc hiệu chưa được xác định rõ và dựa chủ yếu vào những báo cáo từng trường hợp lẻ tẻ. Trong những trường hợp này có thể sử dụng dantronol hoặc bromocriptin.

Loạn nhịp tim và rối loạn tạo máu có thể xảy ra. Trong những trường hợp này, nên ngừng thuốc an thần ngay, chỉ định điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Haloperidol có thể uống, tiêm bắp. Haloperidol decanoat là thuốc an thần tác dụng kéo dài, dùng tiêm bắp. Haloperidol lactat có thể tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch. Không khuyến cáo tiêm bắp haloperidol lactat hoặc decanoat cho trẻ em.

Nên uống haloperidol cùng thức ăn hoặc 1 cốc nước (240 ml) hoặc sữa nếu cần. Dung dịch uống không được pha vào cà phê hoặc nước chè, vì sẽ làm haloperidol kết tủa.

Liều lượng: Liều lượng tùy theo từng người bệnh, bắt đầu từ liều thấp trong phạm vi liều thường dùng. Sau khi có đáp ứng tốt (thường trong vòng 3 tuần), liều duy trì thích hợp phải được xác định bằng giảm dần đến liều thấp nhất có hiệu quả.

Bệnh loạn thần và các rối loạn hành vi kết hợp.

Người lớn: Ban đầu 0,5 - 5 mg, 2 - 3 lần/24 giờ. Liều được điều chỉnh dần khi cần và người bệnh chịu được thuốc. Trong loạn thần nặng hoặc kháng thuốc, liều có thể tới 60 mg/ngày, thậm chí 100 mg/ngày. Liều giới hạn thông thường cho người lớn: 100 mg. Liều phải giảm dần tùy theo đáp ứng.

Trẻ em:

Dưới 3 tuổi: Liều chưa được xác định.

3 - 12 tuổi (cân nặng 15 - 40 kg): Liều ban đầu 25 - 50 microgam/kg (0,025 - 0,05 mg/kg) mỗi ngày, chia làm 2 lần. Có thể tăng rất thận trọng, nếu cần. Liều tối đa hàng ngày 10 mg (có thể tới 0,15 mg/kg), tuy nhiên liều hàng ngày trên 6 mg có thể không có hiệu quả. Người cao tuổi: 500 microgam (0,5 mg) cho tới 2 mg, chia làm 2 - 3 lần/ngày.

Hội chứng Tourette: Liều uống bắt đầu 0,5 - 1,5 mg/lần, 3 lần/ngày, tổng liều có thể tăng lên tới 30 mg/ngày, tuy nhiên cần phải điều chỉnh liều cẩn thận để đạt được kết quả mong muốn. Liều dùng 4 mg/ngày thường có hiệu quả đối với đa số người bệnh.

Thuốc tiêm: Dùng trong loạn thần cấp: Tiêm bắp ban đầu 2 - 5 mg. Nếu cần 1 giờ sau tiêm lại, hoặc 4 - 8 giờ sau tiêm nhắc lại.

Để kiểm soát nhanh loạn thần cấp hoặc chứng sảng cảm, haloperidol lactat có thể tiêm tĩnh mạch, liều 0,5 - 50 mg với tốc độ 5 mg/phút, liều có thể nhắc lại 30 phút sau nếu cần.

Liều giới hạn thông thường tiêm bắp cho người lớn: 100 mg/ngày.

Liều tiêm thông thường cho trẻ em: Chưa xác định được độ an toàn và hiệu quả.

Khi người bệnh đã ổn định với liều uống haloperidol và cần điều trị lâu dài, có thể tiêm bắp sâu haloperidol decanoat. Liều ban đầu, thông thường tương đương 10 đến 15 lần tổng liều uống hàng ngày, cho tới tối đa 100 mg. Các liều sau, thường cho cách nhau 4 tuần, có thể tới 300 mg, tùy theo nhu cầu của người bệnh, cả hai liều và khoảng cách dùng thuốc phải được điều chỉnh theo yêu cầu. Liều giới hạn kê đơn thông thường cho người lớn: 300 mg (base) mỗi tháng.

Điều trị buồn nôn và nôn do các nguyên nhân: Liều thông thường: 1 - 2 mg tiêm bắp, cách nhau khoảng 12 giờ.

Tương tác thuốc

Phần lớn các tương tác thuốc là hậu quả của tác dụng được lý hiệp đồng và tương tác chuyển hóa. Vì cơ thể có sự dung nạp với nhiều tác dụng phụ, nên tương tác thuốc có lẽ quan trọng nhất trong giai đoạn sớm của điều trị kết hợp.

Phải thận trọng khi điều trị haloperidol đồng thời với các chất sau: Thuốc ức chế TKTW: Haloperidol có thể có tác dụng cộng hợp, làm tăng tác dụng của các thuốc ức chế TKTW như opiat hoặc các thuốc giảm đau. Cần phải thận trọng khi phối hợp để tránh gây ngủ quá mức.

Rượu: Có thể xảy ra chứng đứng ngồi không yên và loạn trương lực sau khi dùng rượu ở những người bệnh đang uống thuốc an thần và vì rượu có thể hạ thấp ngưỡng kháng lại tác dụng phụ gây độc thần kinh.

Thuốc chống trầm cảm: Có thể có tác dụng được lý hiệp đồng như tác dụng kháng muscarin hoặc hạ huyết áp, hoặc có tương tác được động học, và sự ức chế lẫn nhau của những enzym gan liên quan đến chuyển hóa của cả thuốc an thần và thuốc chống trầm cảm ba vòng. Dùng đồng thời với haloperidol các thuốc chống trầm cảm có thể kéo dài và làm tăng tác dụng an thần, kháng acetylcholin của mỗi thuốc đó hoặc của haloperidol.

Lithi: Tuy đa số bệnh nhân thường gặp phối hợp lithi với một thuốc chống loạn thần (như haloperidol) không có tác dụng phụ, nhưng đôi khi xảy ra hội chứng bệnh não cấp khi nồng độ lithi cao trong huyết thanh. Phải theo dõi để phát hiện và ngừng điều trị ngay.

Carbamazepin, rifampicin: Các thuốc này gây cảm ứng enzym oxy hóa thuốc ở gan (cytochrom P₄₅₀) và dẫn đến giảm nhiều nồng độ haloperidol trong huyết tương.

Thuốc kháng acetylcholin: Tăng nhẫn áp có thể xảy ra ở người dùng haloperidol với thuốc kháng acetylcholin bao gồm cả thuốc chống Parkinson.

Thuốc kéo dài khoảng QT: Dùng liều cao hơn liều khuyến cáo, uống hoặc tiêm tĩnh mạch có thể gây kéo dài khoảng QT và xoắn đinh, đặc biệt khi dùng haloperidol phối hợp với các thuốc khác gây kéo dài khoảng QT.

Methyldopa: Có thể làm hạ huyết áp một cách đáng kể; dùng đồng thời với haloperidol có thể gây ADR về tâm trí như mất khả năng định hướng, chậm suy nghĩ.

Levodopa: Có thể gây ra hoặc làm trầm trọng thêm triệu chứng rối loạn tâm thần và haloperidol có thể làm giảm tác dụng điều trị của levodopa.

Cocain: Người nghiện cocaine có thể tăng nguy cơ phản ứng loạn trương lực cấp sau khi uống haloperidol.

Thuốc chống viêm không steroid: Có thể gây ngủ gà và lú lẫn nặng.

Độ ổn định và bảo quản

Kết hợp với chất ổn định benzyl alcol và vanilin có thể bảo vệ haloperidol chống lại sự phân hủy của ánh sáng.

Tương kỵ

Kết tủa sau khi pha loãng haloperidol (ở dạng lactat) trong dung dịch natri clorid 0,9% dùng để tiêm, khi nồng độ cuối cùng của haloperidol là 1,0 mg/ml hoặc cao hơn. Đã có báo cáo là haloperidol không pha loãng (5 mg/ml) dùng để tiêm tương kỵ với cả heparin natri (được pha loãng trong dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dung dịch glucose 5%) và natri nitroprussiat (pha loãng trong dung dịch glucose 5%). Hỗn hợp đồng thể tích của sargramostim 10 microgam/ml và haloperidol (ở dạng lactat) 0,2 mg/ml tạo kết tủa sau 4 giờ.

Quá liều và xử trí

Nếu mới uống quá liều haloperidol, nên rửa dạ dày và uống than hoạt. Người bệnh phải được điều trị tích cực triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

Thông tin qui chế

Haloperidol 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 - Haloperidol; Fudmypo; Halofar; Hazidol; Starhal.

HALOTHAN

Tên chung quốc tế: Halothane.

Mã ATC: N01AB01.

Loại thuốc: Thuốc mê đường hô hấp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ 125 ml, 250 ml, halothan chứa 0,01% (kl/kl) thymol là chất bảo quản, một số sản phẩm có thể có 0,0005% (kl/kl) amoniac.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Halothan là chất lỏng không màu, bay hơi ở 49 - 51 °C, ít tan trong nước, mùi dễ ngửi, không gây kích ứng niêm mạc, không cháy và không nổ khi trộn với oxygen ở nồng độ gây mê thông thường. Vì có chất ổn định là thymol không bay hơi, nên chất này đọng lại trong bình bốc hơi và sau một thời gian sẽ làm phần thuốc còn lại trở thành màu vàng. Lúc đó phải loại bỏ thuốc đi và phải làm vệ sinh kỹ bình bốc hơi.

Halothan có thể hòa lẫn với ethanol tuyệt đối, cloroform, ether, trichloroethylen và các dung môi béo khác. Halothan không bị vôi soda phân hủy và có thể gây mê hệ thống hô, nửa hô, nửa kín hoặc kín.

Halothan là một thuốc mê đường hô hấp, tác dụng nhanh, có thể dùng cho người bệnh thuộc mọi lứa tuổi trong cả hai phương pháp phẫu thuật thời gian ngắn và thời gian dài. Thị khởi gây mê và hồi tỉnh xảy ra nhanh, mức độ mê dễ kiểm soát. Halothan ức chế dần dần hô hấp, có thể làm thở nhanh, kèm theo giảm thể tích lưu thông và thông khí phế nang. Halothan không gây kích ứng niêm mạc đường hô hấp và không làm tăng tiết nước bọt hoặc dịch phế quản. Phản xạ hầu và thanh quản giảm nhanh chóng. Halothan làm giãn phế quản. Nếu mê sâu, halothan có thể gây thiếu oxygen mô, toàn máu hoặc ngừng thở. Khi gây mê bằng halothan có thể xảy ra loạn nhịp tim, bao gồm nhĩ thất phân ly, ngoại tâm thu thất và suy tim. Halothan làm giảm dần huyết áp và thường làm mạch chậm và cũng làm giãn mạch ở da và cơ xương. Trong thị khởi mê, huyết áp thường tụt xuống vừa phải và có khuynh hướng tăng dần khi nồng độ thuốc giảm tới mức duy trì, nhưng thường vẫn ở mức thấp. Điều này có thể có lợi là làm vùng mô sạch và ít chảy máu. Tuy nhiên, nếu cần có thể nâng huyết áp lên bằng methoxamin 5 mg (hoặc phenylephrin).

Halothan không có tác dụng giảm đau và có ưu điểm là người bệnh tinh lại không bị nôn hoặc buồn nôn.

Halothan làm giãn cơ tử cung và tăng áp lực nội soi.

Dược động học

Halothan là một thuốc mê bay hơi, được hấp thu ở các phế nang. Thuốc tan tương đối ít trong máu, do đó nồng độ thuốc trong máu và phế nang đạt được cân bằng nhanh.

Khoảng 80% liều dùng được thải trừ qua phổi ở dạng không biến đổi. Số còn lại bị oxy hóa ở gan hoặc bị khử trong trường hợp giảm oxygen mô và được thải trừ qua thận.

Các chất chuyển hóa chính là acid trifluoroacetic và các muối bromid, clorid, fluorid tùy theo cách chuyển hóa. Nồng độ đỉnh của các chất chuyển hóa đạt được trong cơ thể vào khoảng 24 giờ

sau khi gây mê và việc thải trừ qua thận kéo dài đến một tuần sau. Do có ái lực với lipid nên halothan biến mất (gần như hoàn toàn) khỏi máu sau khi thuốc chuyển vào các mô (đặc biệt là các mô mỡ). Các mô mỡ có ái lực mạnh với halothan nên tránh được sự tích lũy halothan trong máu tuần hoàn, thậm chí sau khi gây mê kéo dài.

Chỉ định

Gây mê đường hô hấp.

Lưu ý: Thuốc gây nhiều tác dụng phụ khó lường như suy gan nặng, sốt cao ác tính nên thế giới có xu hướng ít dùng thuốc này.

Chống chỉ định

Tiền sử hoặc nghi ngờ có hội chứng sốt cao ác tính.

Tiền sử có sốt hoặc vàng da không rõ nguyên nhân sau khi gây mê bằng halothan (chống chỉ định tuyệt đối).

Trong vòng 3 tháng sau gây mê bằng halothan thì chia nên dùng lại, trừ khi thật cần thiết.

Không nên gây mê bằng halothan trong sản khoa trừ trường hợp cần giãn tử cung.

Không phối hợp với các chất ức chế monoamin oxydase (IMAO) không chọn lọc.

Thận trọng

Phẫu thuật sọ não: Cần tăng thông khí phổi vừa phải để giảm bớt tác dụng phụ gây tăng áp lực dịch não tủy của thuốc.

Halothan sử dụng thận trọng ở bệnh nhân có nang tuyến thượng thận. Bệnh nhân có tiền sử hoặc nghi ngờ sốt cao ác tính hoặc vàng da sau khi dùng halothan thì không nên gây mê bằng halothan.

Halothan không an toàn với bệnh nhân có rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Phòng mổ: Cần thông khí tốt cho phòng mổ khi dùng thuốc mê đường hô hấp.

Cũng như các thuốc ức chế hướng tâm thần khác, sau khi dùng halothan ngày hôm đó, người bệnh không được lái xe và vận hành máy.

Thời kỳ mang thai

Còn chưa biết nguy cơ khi dùng cho phụ nữ mang thai. Nên tránh dùng halothan vào tháng đầu của thai kỳ, trừ khi bắt buộc.

Halothan làm giảm mạnh con co tử cung trong khi đẻ. Halothan làm cơ tử cung giãn ra vì vậy không khuyến nghị sử dụng trong sản khoa vì tăng nguy cơ xuất huyết sau đẻ.

Có thể gây suy hô hấp ở trẻ sơ sinh nếu dùng trong quá trình sinh đẻ.

Thời kỳ cho con bú

Halothan có vào sữa mẹ nhưng tác dụng của thuốc với trẻ bú mẹ chưa được biết. Tuy nhiên halothan đã được dùng rộng rãi trên 30 năm, nhưng chưa thấy xảy ra tác dụng có hại cho phụ nữ cho con bú và cả cho trẻ bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khoảng 30% người bệnh bị giảm huyết áp và giảm nhịp tim, tùy thuộc liều. Với liều duy trì huyết áp và nhịp tim thường giảm nhẹ.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tuần hoàn: Loạn nhịp đa ổ, hạ huyết áp.

Gan: Gây tổn thương tế bào gan.

Các phản ứng khác: Sốt, tăng áp lực nội soi.

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1 000

Gan: Viêm gan, vàng da.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tim mạch: Gây ngừng tim.

Hô hấp: Suy hô hấp.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn (rất hiếm).

Gan: Hoại tử gan cấp với tỷ lệ chết cao.

Thân: Suy giảm chức năng thận.

Các phản ứng khác: Sốt cao ác tính.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trường hợp huyết áp giảm nặng, ngừng dùng thuốc, thường huyết áp sẽ lên lại, nếu không, cho tiêm nhỏ giọt tĩnh mạch phenylephrin hoặc methoxamin.

Tiền mê: Dùng một liều nhỏ pethidin (thêm hoặc không thêm promethazin) sẽ cho tác dụng an thần tốt ở hầu hết người bệnh, và làm giảm thở nhanh. Nên dùng một liều thích hợp atropin (0,5 mg) cho tất cả các người bệnh.

Cần theo dõi chặt chẽ các biểu hiện quá liều ở người bệnh, như giảm huyết áp, nhịp tim và thông khí, đặc biệt trong khi làm hô hấp hỗ trợ hay chỉ huy.

Loạn nhịp tim phổ biến ở trẻ em vì vậy không nên dùng halothan cho quá trình chữa răng ở cơ sở y tế ngoài bệnh viện với trẻ dưới 18 tuổi. Sử dụng thuốc cần theo dõi bằng monitor để theo dõi thường xuyên nhịp tim, huyết áp...

Liều lượng và cách dùng

Nếu dùng halothan theo hệ thống gây mê kín phải có vòi soda để hấp thụ carbon dioxyd. Cũng có thể dùng halothan theo hệ thống gây mê nửa hở hoặc nửa kín có hấp thụ khí carbonic.

Nên phối hợp halothan với oxygen hoặc với oxygen và dinitrogen oxyd (N_2O). Nếu dùng hỗn hợp oxygen - dinitrogen oxyd, nồng độ thích hợp thay đổi tùy theo người bệnh, thường lúc khởi mê là 1 - 2,5% với lưu lượng là 8 lít/phút. Ở liều duy trì, nên dùng halothan với nồng độ 0,5 - 1,5%. Nếu chỉ dùng oxygen hoặc không khí đơn thuần thì nồng độ halothan cần là 4 - 5%; nếu phối hợp với fentanyl thì nồng độ halothan là 0,5 - 2%.

Khi cần giãn cơ nhiều, nên phối hợp halothan với norcuron tiêm ngắn quãng hoặc truyền nhỏ giọt tĩnh mạch liên tục. Tránh dùng l-tubocurarin vì nguy cơ gây tụt huyết áp nặng.

Tương tác thuốc

Epinephrin (adrenalin) hoặc norepinephrin (noradrenalin): Rối loạn nhịp tim (nhịp nhanh thất, rung thất) có thể xảy ra khi tiêm adrenalin trong lúc gây mê halothan. Cần hạn chế tối đa liều adrenalin không quá 10 ml dung dịch 1/100 000 (tức là không quá 100 microgam tương đương với 1/10 ống adrenalin 1 mg pha với 10 ml nước cất tiêm) và nếu cần, dùng thuốc chẹn beta và tăng nồng độ oxy.

Thuốc giãn cơ không khử cực và thuốc liệt hạch: Tác dụng sẽ tăng lên khi dùng cùng với halothan.

Morphin: Halothan tăng tác dụng làm suy giảm hô hấp của morphin. Thuốc mê đường hô hấp tương tác với thuốc chẹn beta, ephedrin và verapamil, aminophylin, theophylin và terbutalin gây nguy cơ loạn nhịp tim.

Halothan kết hợp với suxamethonium là nguyên nhân thường thấy nhất gây ra sốt ác tính sau gây mê, nên tránh dùng kết hợp.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 25 °C trong bình kín. Tránh ánh sáng. Dùng lọ màu nâu và hộp bìa cứng để bảo vệ chống ánh sáng. Thời gian bảo quản là 5 năm.

Trong điều kiện âm, halothan phản ứng với nhiều kim loại; cao su và một số loại nhựa bị hỏng khi tiếp xúc halothan dạng khí hoặc lỏng.

Quá liều và xử trí

Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

Cần điều trị theo triệu chứng, đặc biệt là hỗ trợ hô hấp bằng oxygen và giảm liều thuốc gây mê.

Thông tin qui chế

Halothan 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

Halothane BP 250.

HEPARIN

Tên chung quốc tế: Heparin.

Mã ATC: B01AB01, C05BA03, S01XA14.

Loại thuốc: Chống đông máu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Các muối thường dùng là heparin calci, heparin natri trong dextrose hoặc trong natri clorid. Một số dung dịch có thêm chất bảo quản là alcol benzylic hoặc clorobutanol. Liều biểu thị bằng đơn vị USP hoặc đơn vị quốc tế. Hai đơn vị này được coi như tương đương. Ông tiêm lọ 1 ml, 2 ml, 2,5 ml, 3 ml, 5 ml, 10 ml và 30 ml hàm lượng 1, 2, 10, 40, 50, 100, 1 000, 2 500, 5 000, 7 500, 10 000, 15 000, 25 000 và 40 000 đvqt trong 1 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Heparin là một glucosaminoglycan sulfat hóa, dưới dạng anion, có trong các dường bào, có trọng lượng phân tử khoảng 12 000, được điều chế từ niêm mạc ruột lợn hoặc mô phổi bò. Heparin này được gọi là heparin thông thường (standard heparin) hay heparin chưa phân đoạn - để phân biệt với heparin phân tử lượng thấp.

Heparin nội sinh bình thường gắn với protein, là chất chống đông máu có tính acid mạnh. Thuốc có tác dụng chống đông máu *in vivo* và *in vitro* bằng cách làm tăng tác dụng của antithrombin III (kháng thrombin). Antithrombin III có trong huyết tương, có tác dụng ức chế hoạt tính của các yếu tố đông máu đã hoạt hóa bao gồm thrombin (yếu tố IIa), yếu tố X đã hoạt hóa (Xa), IXa, XIa, XIIa và các yếu tố đông máu khác. Heparin tạo phức với antithrombin III làm tăng hoạt lực của antithrombin III lên khoảng 1 000 lần (tác dụng phụ thuộc vào liều). Ở liều điều trị bình thường, heparin ức chế cả thrombin và yếu tố Xa và các yếu tố đông máu đã hoạt hóa khác. Ức chế thrombin dẫn tới fibrinogen không chuyển được thành fibrin; ức chế yếu tố Xa dẫn tới prothrombin không chuyển được thành thrombin. Các tác dụng này ngăn chặn cục huyết khối đã hình thành lan rộng. Liều thấp tiêm dưới da để dự phòng huyết khối tắc mạch có tác dụng ức chế chọn lọc đối với yếu tố Xa. Liều heparin rất cao làm giảm hoạt tính của antithrombin III.

Tác dụng chống đông máu này không chỉ phụ thuộc vào nồng độ heparin mà còn phụ thuộc vào nồng độ của antithrombin III và các yếu tố chống đông máu khác. Thiếu hụt yếu tố đông máu như trong bệnh gan, đông máu rái rác nội mạch, có thể cần trở tác dụng chống đông máu của heparin.

Heparin không có hoạt tính tiêu fibrin và không làm tan cục máu đã đông. Heparin cũng có một vài tác dụng trên chức năng tiêu cầu, tác dụng chống lipid huyết.

Do heparin tác động đến các yếu tố đông máu tham gia vào quá trình đông máu nội - ngoại sinh nên khi dùng heparin dù liều sẽ làm kéo dài một số xét nghiệm đông máu bao gồm: Thời gian máu đông hoạt hóa, thời gian thromboplastin một phần hoạt hóa (APTT: Activate partial thromboplastin time), thời gian bù calci huyết tương, thời gian prothrombin (PT), thời gian thrombin và thời gian đông máu toàn phần. Các kết quả xét nghiệm đông máu thường không thay đổi hoặc chỉ thay đổi rất ít khi dùng liều heparin thấp.

Dược động học

Hấp thu: Heparin không hấp thu qua đường tiêu hóa nên phải tiêm tĩnh mạch, tiêm truyền tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da. Thuốc có tác dụng ngay lập tức khi tiêm tĩnh mạch trực tiếp hoặc bắt đầu truyền liên tục tĩnh mạch liều đầy đủ. Mức độ hấp thu sau khi tiêm sâu dưới da thay đổi nhiều giữa các người bệnh, tuy vậy thường bắt đầu tác dụng trong vòng 20 - 60 phút. Khi tiêm dưới da sâu, với liều bằng nhau, heparin calci có vẻ hấp thu chậm và ít hơn heparin natri. Nồng độ heparin huyết tương có thể tăng và thời gian thromboplastin

một phần hoạt hóa (APTT) ở người cao tuổi (> 60 tuổi) có thể kéo dài hơn so với người trẻ.

Phân bố: Khi vào cơ thể, heparin liên kết rộng rãi với lipoprotein tỷ trọng thấp và globulin trong huyết tương, một phần bị trung hòa bởi nhiều yếu tố như yếu tố 4 tiêu cầu, fibrinogen, hệ thống lưới nội mô và bị giữ lại trong tế bào. Thuốc không qua nhau thai và sữa mẹ.

Chuyển hóa: Heparin bị chuyển hóa chủ yếu tại gan, một phần có thể thành uroheparin, là heparin khử sulfat một phần. Một phần có thể bị chuyển hóa ở lưới nội mô.

Thải trừ: Nửa đời trong huyết tương của heparin trung bình từ 1 - 2 giờ ở người lớn khỏe mạnh, tuy nhiên có sự khác nhau giữa các cá thể, phụ thuộc vào liều dùng và chức năng gan thận. Nửa đời của thuốc tăng lên khi tăng liều. Ở người suy thận nặng thì nửa đời của thuốc có thể kéo dài nhẹ, ngược lại nếu nghẽn mạch phổi thì nửa đời của thuốc sẽ rút ngắn lại. Nửa đời sinh học của heparin cũng bị giảm ở người có tổn thương gan, nhưng có thể kéo dài với người xơ gan. Heparin bị loại khỏi vòng tuần hoàn chủ yếu qua hệ thống lưới nội mô và có thể khu trú trên nội mạc động - tĩnh mạch. Thuốc được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng chuyển hóa, nhưng nếu dùng liều cao thì có tới 50% được thải trừ nguyên dạng. Heparin không loại bỏ được bằng thẩm phân máu.

Chỉ định

Phòng và điều trị huyết khối nghẽn động tĩnh mạch (huyết khối tĩnh mạch sâu và nghẽn động mạch phổi) đặc biệt ở người phải phẫu thuật và ở phụ nữ mang thai có nguy cơ cao, thí dụ có tiền sử huyết khối nghẽn mạch và người bệnh cần bất động thời gian dài sau phẫu thuật, nhất là người tuổi từ 40 trở lên.

Xử trí huyết khối nghẽn động mạch bao gồm cơn đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim, tắc động mạch ngoại vi cấp và đột quy.

Điều trị hội chứng đông máu rái rác nội mạch.

Dự phòng tai biến huyết khối nghẽn tĩnh mạch ở môi trường phẫu thuật hay ở người nằm liệt giường do bệnh nội khoa (sau nhồi máu cơ tim, suy tim, sau tai biến mạch máu não, thiếu máu cục bộ kèm liệt chi dưới).

Thường dùng heparin trong khi chờ thuốc chống đông máu đường uống có tác dụng và ngừng sử dụng khi thuốc đường uống đã có tác dụng.

Dự phòng đông máu trong thẩm phân máu và các thủ thuật tuần hoàn ngoài cơ thể khác như tim - phổi nhân tạo.

Ngoài ra heparin còn dùng làm chất chống đông máu trong truyền máu hoặc khi lấy bệnh phẩm máu. Rửa ống cathete để duy trì ống thông.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với heparin hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Tiền sử giảm tiểu cầu nặng typ II (giảm tiểu cầu do heparin).

Bệnh hemophilia.

Có vết loét dễ chảy máu, loét dạ dày và u ác tính.

Dọa sẩy thai, trừ khi có kèm theo đông máu nội mạch.

Bị rối loạn đông máu nặng, viêm màng trong tim nhiễm khuẩn, chọc dò tủy sống hoặc quanh màng cứng và phong bế giao cảm.

Các tổn thương, chấn thương và phẫu thuật ở TKTW, mắt và tai (tuy nhiên liều thấp để dự phòng huyết khối thì vẫn dùng).

Giảm tiểu cầu nặng ở các người bệnh không có điều kiện làm đều đặn các xét nghiệm về đông máu (thời gian đông máu, thời gian cephalin) khi dùng heparin liều đầy đủ.

Thận trọng

Tất cả các người bệnh phải được sàng lọc trước khi bắt đầu liệu pháp heparin để loại các bệnh gây chảy máu. Heparin phải được

dùng rất thận trọng khi có nguy cơ tăng chảy máu. Các yếu tố làm tăng nguy cơ chảy máu khi dùng liệu pháp heparin gồm có: Phối hợp với các thuốc có ảnh hưởng tới chức năng đông máu và/hoặc chức năng tiêu cầu như các salicylat, viêm màng trong tim vi khuẩn bẩn cấp, xơ cứng động mạch, phình tách mạch, tăng tính thấm mao mạch, loét đường tiêu hóa, thủ thuật dễ gây chảy máu như chọc dò tuy sống, gây tê tuy sống.

Heparin có thể làm giảm tiết aldosteron và gây ra giảm aldosteron kèm theo tăng kali huyết và/hoặc nhiễm toan chuyển hóa. Trường hợp này thấy đặc biệt rõ ở người bệnh có tăng kali huyết và ở người bệnh có nguy cơ cao (đái tháo đường, suy gan, suy thận mạn, nhiễm toan chuyển hóa từ trước, điều trị các thuốc dễ gây tăng kali huyết như thuốc NSAID và thuốc ức chế enzym chuyển). Nguy cơ tăng kali huyết tăng theo thời gian điều trị và thường hồi phục được. Khi điều trị heparin kéo dài, cần kiểm tra kali huyết ở người có nguy cơ.

Đã từng xảy ra giảm tiểu cầu cấp sau khi điều trị bằng heparin nên phải giám sát số lượng tiểu cầu ở người có nguy cơ giảm tiểu cầu do heparin (HIT: Heparin-induce thrombocytopenia). Đêm tiểu cầu trước khi điều trị, sau đó 2 lần/tuần trong 21 ngày; nếu cần thiết phải điều trị kéo dài thì phải đếm tiểu cầu mỗi tuần 1 lần cho đến khi ngừng.

Hội chứng cục máu trắng: Heparin có thể gây ra giảm tiểu cầu nặng, đôi khi gây huyết khối, do miễn dịch тип II (HIT). HIT được định nghĩa khi số lượng tiểu cầu <100 000 và/hoặc số lượng tiểu cầu giảm tương đối từ 30 - 50% ở 2 lần đếm liên tiếp. Giảm tiểu cầu thường xảy ra ở ngày thứ 5 và 21 sau khi bắt đầu điều trị heparin (đỉnh cao khoảng ngày thứ 10). Giảm tiểu cầu nhiều (30 - 50% so với ban đầu) là dấu hiệu báo động. Trong tất cả các trường hợp, phải kiểm tra lại số lượng tiểu cầu, nếu đúng là giảm thì phải ngừng điều trị heparin. Nếu vẫn tiếp tục điều trị heparin, có nguy cơ lớn sẽ bị huyết khối. Nếu cần thiết phải tiếp tục điều trị chống đông, phải chuyển sang loại khác: Danaparoid natri hoặc hirudin tùy từng trường hợp.

Thận trọng khi dùng cho người bệnh có tiền sử dị ứng, đặc biệt người bị dị ứng với các protein động vật vì họ rất có thể sẽ bị dị ứng với thuốc này.

Do heparin ức chế tiết aldosteron (tất cả bệnh nhân dùng heparin đều giảm lượng aldosteron nhưng phần lớn có thể tự điều chỉnh qua hệ thống reninangiotensin) nên tăng kali huyết có thể xảy ra đối với các bệnh nhân dùng heparin thời gian dài hoặc với những người không có khả năng tự điều chỉnh như những bệnh nhân đái tháo đường, suy thận hoặc dùng kèm thuốc kháng kali.

Thời kỳ mang thai

Heparin không qua nhau thai và có thể dùng làm thuốc chống đông máu trong thời kỳ này vì không ảnh hưởng đến cơ chế đông máu của thai. Tuy vậy, cần thận trọng khi dùng heparin trong 3 tháng cuối của thai kỳ và trong thời kỳ sau khi để do tăng nguy cơ xuất huyết của mẹ.

Thời kỳ cho con bú

Heparin không phân bố vào sữa mẹ nên không nguy hiểm cho trẻ bú mẹ, tuy nhiên có một số hiếm báo cáo thấy có gây loãng xương nhanh (trong vòng 2 - 4 tuần) hoặc xẹp đốt sống ở các bà mẹ dùng heparin trong thời kỳ này.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Xấp xỉ 10% người bệnh dùng heparin có ADR. Các rủi ro tăng theo liều dùng và thời gian dùng thuốc. Biến chứng nặng nhất là chảy máu: Chiếm 1 - 5% số người bệnh điều trị nội khoa huyết khối tĩnh mạch ở sâu và nghẽn mạch phổi, 20% số người bệnh điều trị trong phẫu thuật. Nếu dùng heparin dự phòng huyết khối trong phẫu thuật thì chảy máu chiếm tới 6%. Nguy cơ loãng xương cũng

tăng lên nếu điều trị kéo dài trên 2 tháng. Giảm tiểu cầu do heparin qua cơ chế miễn dịch kết hợp với huyết khối động mạch là một biến chứng có tần lệ 1 - 2% (hội chứng cục máu trắng). Giảm tiểu cầu nhẹ (0 - 30%) thường không có ý nghĩa lâm sàng.

Thường gặp, ADR > 1/100

Máu: Chảy máu, xuất huyết đặc biệt là xuất huyết tiêu hóa, giảm tiểu cầu (hơn 6%).

Gan: Tăng transaminase nhất thời.

Xương: Loãng xương khi dùng heparin thời gian dài (2%).

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Dị ứng và choáng phản vệ bao gồm: Thay đổi màu sắc da mặt, ban da, ngứa, thở nhanh không đều, phù nề mi mắt hoặc quanh mắt, hạ huyết áp và trụy tim mạch.

Nội tiết: Ức chế aldosteron, gây loãng xương.

Da: Rụng tóc nhất thời, mày đay, hoại tử da.

Tiêm bắp: Tụ máu trong cơ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xuất huyết nhẹ thì chỉ cần ngừng heparin là hết, còn nếu chảy máu nặng thì phải tiêm tĩnh mạch chậm protamin sulfat thì mới giảm được tác dụng phụ này.

Nếu thấy giảm tiểu cầu nhẹ vào ngày điều trị thứ 2 - 4, có thể đỡ khi tiếp tục điều trị. Nếu tiểu cầu giảm nhiều, nhất là có kèm theo huyết khối mới hoặc xuất huyết thì phải ngừng heparin ngay. Giảm tiểu cầu nặng thường xảy ra vào ngày điều trị thứ 8.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc để tiêm tĩnh mạch (tiêm gián đoạn hoặc nhỏ giọt liên tục), hoặc để tiêm dưới da sâu (trong lớp mỡ). Phải kiểm tra thuốc bằng mắt trước khi dùng.

Liều lượng heparin phải được điều chỉnh theo kết quả test đông máu (như: Thời gian cephalin - kaolin (APTT), hay thời gian Howell).

Khi tiêm tĩnh mạch gián đoạn: Phải xét nghiệm thời gian đông máu trước mỗi lần tiêm trong giai đoạn đầu điều trị.

Khi tiêm nhỏ giọt liên tục, phải xét nghiệm thời gian đông máu trước khi bắt đầu liệu pháp, sau đó 4 giờ/1 lần trong giai đoạn đầu điều trị và sau đó làm hàng ngày.

Nếu tiêm dưới da sâu, phải xét nghiệm thời gian đông máu 4 - 6 giờ sau khi tiêm.

Phải duy trì thời gian cephalin - kaolin gấp 1,5 - 2 lần bình thường hoặc thời gian Howell gấp khoảng 2,5 - 3 lần trị số dầu tiên.

Định kỳ đếm tiểu cầu, hematocrit và tim máu trong phân trong suốt thời gian điều trị heparin.

Heparin có nhiều loại, muối calci hoặc muối natri, tác dụng không khác nhau.

Liều biểu thị theo đơn vị quốc tế hoặc đơn vị USP. Đơn vị USP và đơn vị quốc tế (IU) tuy không thực sự tương đương nhưng về cơ bản liều dùng giống nhau.

Chuyển sang thuốc uống chống đông máu (loại coumarin hoặc tương tự):

Phải làm xét nghiệm thời gian prothrombin khoảng 5 giờ sau mũi tiêm tĩnh mạch cuối cùng hoặc 24 giờ sau liều tiêm dưới da cuối cùng. Nếu tiêm tĩnh mạch nhỏ giọt, có thể làm xét nghiệm thời gian prothrombin bất cứ lúc nào. Để bảo đảm chống đông máu liên tục, nên tiếp tục điều trị heparin với liều đầy đủ trong vài ngày sau khi thời gian prothrombin đã đạt được mức điều trị.

Liều lượng:

Người lớn:

Phòng huyết khối tắc tĩnh mạch sau phẫu thuật:

Dùng 5 000 dvqt tiêm dưới da 2 giờ trước khi phẫu thuật, sau đó 5 000 dvqt, 2 - 3 lần/24 giờ cho tới khi người bệnh đi lại được, ít nhất 7 ngày sau phẫu thuật. Đối với phẫu thuật chỉnh hình lớn, hoặc

bệnh khác có nguy cơ cao: 3 500 dvqt cách nhau 8 giờ/1 lần, điều chỉnh liều nếu cần để giữ thời gian cephalin - kaolin ở mức cao của trị số bình thường (gấp 1,5 - 2,5 lần số liệu bình thường).

Điều trị huyết khối tắc tĩnh mạch sâu, nghẽn mạch phổi, đau thắt ngực không ổn định, tắc động mạch ngoại vi cấp:

Tiêm tĩnh mạch đầu tiên 1 liều 5 000 dvqt hoặc 75 dvqt/kg (10 000 dvqt trong trường hợp nghẽn mạch phổi nặng), sau đó truyền tĩnh mạch liên tục 18 dvqt/kg/giờ hoặc, để điều trị tắc tĩnh mạch sâu, tiêm dưới da 15 000 dvqt, cách 12 giờ/lần, liều được điều chỉnh để duy trì thời gian cephalin - kaolin hoạt hóa ở mức gấp 1,5 - 2,5 lần mức bình thường.

Nhất thiết phải xét nghiệm máu hàng ngày.

Cho một thuốc chống đông máu uống (thường là warfarin) bắt đầu cùng lúc với heparin (heparin cần tiếp tục cho ít nhất 5 ngày và cho tới khi INR vượt 2 trong 2 ngày liền).

Chạy thận nhân tạo: Tiêm tĩnh mạch liều ban đầu 1 000 - 5 000 dvqt, sau đó truyền tĩnh mạch liên tục 250 - 1 000 dvqt/giờ.

Trẻ em:

Duy trì ống thông động mạch cuống rốn ở trẻ sơ sinh: Truyền tĩnh mạch 0,5 dvqt/giờ.

Điều trị các đợt huyết khối:

Dùng đường tĩnh mạch:

Trẻ sơ sinh: Liều ban đầu tiêm tĩnh mạch 75 dvqt/kg (50 dvqt/kg nếu sinh non dưới 35 tuần thai), sau đó truyền tĩnh mạch liên tục 25 dvqt/kg/giờ, điều chỉnh liều theo APTT.

Trẻ từ 1 tháng - 1 tuổi: Tiêm tĩnh mạch liều ban đầu 75 dvqt/kg, sau đó truyền tĩnh mạch liên tục 25 dvqt/kg/giờ, điều chỉnh liều theo APTT.

Trẻ từ 1 - 18 tuổi: Tiêm tĩnh mạch liều ban đầu 75 dvqt/kg, sau đó truyền tĩnh mạch liên tục 20 dvqt/kg/giờ, điều chỉnh liều theo APTT.

Dùng đường tiêm dưới da:

Trẻ từ 1 tháng - 18 tuổi: Tiêm 250 dvqt/kg/lần, ngày 2 lần.

Tiếp tục điều trị thêm 48 giờ sau khi bệnh ổn định. Đợt điều trị thường là 5 - 7 ngày.

Phòng các đợt huyết khối:

Trẻ từ 1 tháng - 18 tuổi: 100 dvqt/kg/lần (tối đa 5 000 dvqt/lần, ngày 2 lần). Điều chỉnh liều theo APTT.

Hướng dẫn điều chỉnh liều cho trẻ em theo APTT:

Sau liều dùng ban đầu như đã nêu ở các phần trên, truyền tĩnh mạch heparin để duy trì APTT trong khoảng 60 - 85 giây (coi như tương ứng với nồng độ yếu tố kháng yếu tố Xa khoảng 0,35 - 0,7 dvqt/ml). APTT được xác định 4 giờ sau khi dùng liều ban đầu và 4 giờ sau mỗi lần thay đổi tốc độ truyền. Đếm tê bào máu và xác định APTT hàng ngày sau khi đạt được APTT nằm trong phạm vi điều trị.

APTT (giây)	Liều điều chỉnh	Thời gian xác định lại APTT
< 50	Tiêm 1 lần 50 dvqt/kg và tăng tốc độ truyền khoảng 10%	4 giờ sau khi thay đổi tốc độ truyền
50 - 59	Tăng tốc độ truyền khoảng 10%	4 giờ sau khi thay đổi tốc độ truyền
60 - 85	Giữ nguyên tốc độ truyền	Hôm sau
86 - 95	Giảm tốc độ truyền khoảng 10%	4 giờ sau khi thay đổi tốc độ truyền
96 - 120	Ngừng truyền trong 30 phút, giảm tốc độ truyền khoảng 10%	4 giờ sau khi thay đổi tốc độ truyền
> 120	Ngừng truyền trong 60 phút, giảm tốc độ truyền khoảng 15%	4 giờ sau khi thay đổi tốc độ truyền

Người cao tuổi: Bệnh nhân trên 60 tuổi, đặc biệt là phụ nữ, có nguy cơ chảy máu cao (APTT dài hơn ở người trẻ tuổi), vì vậy có thể cần dùng liều thấp hơn cho các bệnh nhân này.

Chống đông trong truyền máu và lấy mẫu máu:

Truyền máu: Khi heparin natri được dùng *in vitro* để chống đông trong truyền máu, 7 500 dvqt heparin thường được thêm vào 100 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9%; 6 - 8 ml dung dịch này được thêm vào mỗi 100 ml máu toàn phần.

Lấy mẫu xét nghiệm: Khi dùng heparin natri làm chất chống đông *in vitro* cho máu xét nghiệm, thêm 70 - 150 dvqt heparin natri vào 10 - 20 ml máu toàn phần.

Tương tác thuốc

Nên tránh phối hợp heparin với các thuốc có ảnh hưởng đến ngưng tập tiểu cầu như aspirin, dextran, phenylbutazon, ibuprofen, indomethacin, dipyradomol, hydroxyclo-roquin do có thể gây chảy máu. Nếu bắt buộc phải dùng, cần theo dõi lâm sàng và xét nghiệm chặt chẽ.

Heparin có thể kéo dài thời gian prothrombin. Vì vậy, khi dùng heparin cùng với các thuốc chống đông máu như coumarin hoặc warfarin, phải chờ ít nhất 5 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch liều cuối cùng hoặc 24 giờ sau liều tiêm dưới da cuối cùng thì máu lấy để xét nghiệm thời gian prothrombin mới có giá trị.

Digitalis, dextran, enzym tiêu huyết khối như streptokinase, tetracyclin, các kháng histamin, nicotin, rượu, các penicilin và cephalosporin, diazepam, propranolol, quinidin, verapamil có thể làm giảm một phần tác dụng chống đông máu của heparin. Vì vậy, có thể phải điều chỉnh liều lượng heparin trong và sau khi phối hợp thuốc.

Thận trọng khi dùng corticoid kèm với heparin do tăng nguy cơ chảy máu. Việc phối hợp phải xác đáng và được theo dõi chặt chẽ.

Độ ổn định và bảo quản

Không được dùng dung dịch heparin khi đã vẫn đục hoặc chuyển màu.

Bảo quản ở nhiệt độ từ 15 - 30 °C và tránh để đông lạnh.

Độ ổn định ở nhiệt độ phòng và tủ/phòng lạnh: Dung dịch tự pha: 24 giờ. Dung dịch pha sẵn: 4 ngày kể từ khi mở nắp. Không có các phụ kiện ổn định bên ngoài đơn vị đóng gói nhỏ nhất: 30 ngày.

Tương kỵ

Heparin có tính acid mạnh, tương kỵ với nhiều dung dịch chứa đệm phosphat, natri carbonat, hoặc natri oxalat và nhiều thuốc như alteplase, amikacin sulfat, amiodaron hydroclorid, ampicilin natri, aprotinin, benzyl penicilin kali hoặc natri, cefalotin natri, ciprofloxacin lactat, cytarabin, dacarbazin, daunorubicin hydroclorid, diazepam, dobutamin hydroclorid, doxorubicin hydroclorid, droperidol, erythromycin lactobionat. Vì vậy, không được trộn lẫn heparin hoặc tiêm vào tĩnh mạch cùng với các thuốc khác trừ khi biết rõ chúng tương hợp với nhau.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Chủ yếu là chảy máu, chảy máu cam, có máu trong nước tiểu, phân đen là dấu hiệu đầu tiên chảy máu. Dễ bầm tím, hoặc đốm xuất huyết có thể thấy trước chảy máu rõ ràng.

Xử trí: Nếu quá liều nhẹ thì chỉ cần ngừng dùng heparin. Nếu nặng thì phải dùng protamin sulfat để trung hòa heparin. Cứ 1 mg protamin sulfat thì trung hòa được xấp xỉ 80 dvqt heparin phổi bò hoặc 100 dvqt heparin ruột lợn. Thường dùng protamin tiêm chậm vào tĩnh mạch với liều không quá 50 mg trong 10 - 15 phút (cần xem chuyên luận protamin sulfat để biết thêm chi tiết).

Với các trường hợp chảy máu nặng thì phải truyền máu toàn phần hoặc huyết tương. Như vậy có thể pha loãng nhưng không trung hòa được tác dụng của heparin.

Thông tin qui chế

Heparin natri 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

Anticlot; Halinet Inj.; Heborin; Hesorin; Limhepa; Mon Parin; Paringold; Starhep 1000; Tixeparin; Vaxcel; Wellparin.

HOMATROPIН HYDROBROMID

Tên chung quốc tế: Homatropine hydrobromide.

Mã ATC: S01FA05.

Loại thuốc: Thuốc nhỏ mắt, chống tiết acetylcholin; thuốc nhỏ mắt, giãn đồng tử và liệt cơ thể mi.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc nhỏ mắt dưới dạng muối hydrobromid 1% (10 ml); 2% (1 ml, 5 ml, 10 ml); 5% (1 ml, 2 ml, 5 ml, 15 ml) có chứa chất bảo quản benzalkonium clorid hoặc không chứa chất bảo quản (loại 1% (10 ml) và 2% (10 ml)).

Thuốc nhỏ mắt homatropin 0,125% (10 ml); 0,5% (10 ml) có chứa tá dược clohexidin.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Homatropin là một thuốc kháng muscarin có tác dụng tương tự như atropin. Trên mắt, thuốc gây giãn đồng tử và làm liệt cơ thể mi nhanh hơn và ngắn hơn atropin. Do vậy, thuốc hay được dùng với mục đích này hơn atropin. Tuy nhiên, tác dụng gây liệt cơ thể mi có thể không hoàn toàn. Sau khi nhỏ thuốc vào mắt, homatropin phong bế đáp ứng của cơ thắt mống mắt và cơ mi của thủy tinh thể đối với kích thích của cholinergic, do đó thuốc gây giãn đồng tử và liệt cơ thể mi.

Dược động học

Tác dụng giãn đồng tử tối đa của homatropin hydrobromid đạt được sau khoảng 10 - 30 phút và liệt cơ thể mi tối đa sau khoảng 30 - 90 phút. Tác dụng giãn đồng tử có thể kéo dài từ 6 giờ đến 4 ngày và liệt cơ thể mi có thể kéo dài 10 - 48 giờ.

Độc tính toàn thân có thể xảy ra sau khi nhỏ thuốc homatropin vào mắt.

Chỉ định

Gây giãn đồng tử và liệt cơ thể mi để đo khúc xạ.

Điều trị viêm màng bồ đào cấp.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với homatropin.

Glôcôm góc đóng, xuất huyết cấp.

Không nên dùng cho trẻ em dưới 3 tháng tuổi vì có thể liệt cơ thể mi, gây giảm thị lực.

Thận trọng

Người bệnh tăng huyết áp, có bệnh tim hoặc tăng nhãn áp.

Thận trọng với trẻ nhỏ và người cao tuổi do mẫn cảm cao với thuốc, dễ gây ADR toàn thân.

Dùng thận trọng trong bệnh tiết niệu tắc nghẽn, liệt ruột, viêm loét đại tràng, tình trạng tim mạch không ổn định trong xuất huyết cấp.

Dùng homatropin dài ngày có thể gây kích ứng tại chỗ.

Có thể nhìn mờ nhất thời khi nhỏ thuốc. Người bệnh không được lái xe hoặc điều khiển máy móc trừ khi mắt vẫn nhìn rõ.

Thời kỳ mang thai

An toàn sử dụng cho người mang thai chưa được xác định. Vì homatropin nhỏ mắt có thể hấp thu toàn thân, nên chỉ có thể dùng được cho phụ nữ có thai sau khi cân nhắc kỹ lợi hại giữa mẹ và thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

An toàn sử dụng cho phụ nữ đang cho con bú chưa được xác định. Vì homatropin nhỏ mắt có thể được hấp thụ toàn thân, nên chỉ dùng cho phụ nữ cho con bú khi thấy thuốc cần thiết.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hầu hết các phản ứng có hại là ở mắt, đặc biệt ở người bệnh glôcôm. *Thường gặp, ADR > 1/100*

Mắt: Nhìn mờ, sợ ánh sáng, tăng nhãn áp.

Tại chỗ: Dau nhức, kích ứng tại chỗ.

Hô hấp: Sung huyết phổi.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Phù.

TKTW: Buồn ngủ.

Da: Dịch rỉ, viêm da dạng eczema.

Mắt: Viêm kết mạc nang.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ấn ngón tay lên túi lệ trong 1 - 2 phút sau khi nhỏ thuốc để giảm nguy cơ hụp thu và phản ứng toàn thân.

Ngừng dùng thuốc, nếu có dấu hiệu mẫn cảm hoặc kích ứng dai dẳng hoặc tăng lên.

Liều lượng và cách dùng

Trẻ em:

Gây giãn đồng tử và liệt cơ thể mi để đo khúc xạ: Nhỏ 1 giọt dung dịch 2% ngay trước khi đo, nhỏ thêm sau khoảng 10 phút nếu cần. *Viêm màng bồ đào:* Nhỏ 1 giọt dung dịch 2%, 2 - 3 lần/ngày. Đối với trẻ em từ 3 tháng - 2 tuổi: Chỉ dùng dung dịch nhỏ mắt 0,5%, mỗi ngày 1 giọt hoặc cách nhau tùy theo đáp ứng. Trẻ em từ 2 - 18 tuổi: Mỗi lần nhỏ 1 giọt dung dịch 0,5%, ngày 2 lần, có thể điều chỉnh tùy theo đáp ứng.

Người lớn:

Giãn đồng tử và liệt cơ thể mi để đo khúc xạ: Nhỏ 1 - 2 giọt dung dịch 2% hoặc 1 giọt dung dịch 5% trước khi đo; nhỏ lại sau 5 - 10 phút nếu cần, tối đa 3 liều.

Viêm màng bồ đào: Nhỏ 1 - 2 giọt dung dịch 2% hoặc 5%; 2 - 3 lần/ngày hoặc cách 3 - 4 giờ/lần nếu cần.

Tương tác thuốc

Khi dùng thuốc nhỏ mắt homatropin với lượng lớn có thể gây hấp thu toàn thân đáng kể thì có thể xảy ra các tương tác như sau: Tăng tác dụng kháng tiết acetylcholin khi dùng đồng thời với các thuốc kháng tiết acetylcholin hoặc thuốc có hoạt tính kháng tiết acetylcholine dẫn đến tăng khả năng gây độc và/hoặc ADR của các thuốc chống nhược cơ, kali citrat hoặc các chất bổ sung kali khi dùng cùng với các thuốc này. Cơ chế liên quan đến giảm bài tiết đường tiêu hóa do tác dụng kháng cholinergic gây ra. Khi dùng cùng với các thuốc có tác dụng trên hệ TKTW như thuốc chống nôn, phenothiazin, hoặc barbiturat có thể gây ra các triệu chứng như uốn cong người, co giật, hôn mê, triệu chứng ngoại tháp.

Dùng đồng thời với các thuốc nhỏ mắt điều trị glôcôm và tiết acetylcholin tác dụng kéo dài như demecarium, echothiophat và ioflurophat, homatropin có thể làm giảm tác dụng điều trị glôcôm và tác dụng thu hẹp đồng tử của các thuốc này; homatropin cũng có thể làm giảm tác dụng kháng điều tiết quy tụ khi dùng các thuốc này để điều trị lác mắt.

Homatropin có thể làm giảm tác dụng điều trị glôcôm của các thuốc carbachol, physostigmin hoặc pilocarpin khi dùng đồng thời và tác dụng giãn đồng tử của homatropin cũng bị suy giảm. Có thể sử dụng tác dụng đối kháng này vào việc điều trị có lợi.

Độ ổn định và bảo quản

Tránh ánh sáng, bảo quản ở 15 - 30 °C, tránh để đông lạnh.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng:

Nhin mờ, bí đái, nhịp tim nhanh.

Xử trí:

Nếu uống nhầm homatropin, cần gây nôn hoặc rửa dạ dày với dung dịch acid tanic 4%.

Nếu có triệu chứng toàn thân tiêm tĩnh mạch 0,2 - 1 mg (0,2 mg cho trẻ em) physostigmin dưới dạng pha loãng có chứa 1mg trong 5 ml dung dịch natri clorid 0,9%. Dung dịch phải tiêm chậm trong thời gian không dưới 2 phút. Liều có thể lặp lại 5 phút một lần, cho tới tổng liều là 2 mg cho trẻ em và 6 mg cho người lớn trong mỗi 30 phút.

Physostigmin chống chi định trong các phản ứng hạ huyết áp.

Nên theo dõi điện tâm đồ trong khi tiêm physostigmin.

Nếu có triệu chứng kích thích, có thể kiểm soát bằng diazepam hoặc barbiturat.

Có thể điều trị hỗ trợ dùng oxygen hoặc trợ hô hấp; nếu sốt cần đắp nước mát, đặc biệt đối với trẻ em; đặt ống thông nếu bị tiêu. Đối với trẻ còn bé, cần phải giữ cho bề mặt cơ thể được ấm.

HUYẾT THANH KHÁNG NỌC RẮN

Tên chung quốc tế: Snake antivenom serum, Snake venom antiserum.

Mã ATC: J06AA03.

Loại thuốc: Huyết thanh miễn dịch.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc tiêm: Huyết thanh kháng nọc rắn đa giá điều chế từ huyết thanh ngựa. Mỗi hộp đựng một lọ chân không dung tích 10 ml chứa bột đông khô huyết thanh kháng nọc rắn (với chất bảo quản: Phenol 0,25% và thimerosal 0,005%); một lọ chứa 10 ml nước vô khuẩn để tiêm (với chất bảo quản phenylmercuric nitrat 0,001%) và một lọ đựng 1 ml huyết thanh ngựa thường (pha loãng 1:10 trong natri clorid 0,85% với chất bảo quản: Phenol 0,35% và thimerosal 0,005%) để thử test mẫu cảm.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Huyết thanh kháng nọc rắn là huyết thanh chứa các globulin kháng độc tố có khả năng trung hòa đặc hiệu một hoặc một số loại nọc rắn, được sản xuất từ huyết thanh động vật (cừu hoặc ngựa) khỏe mạnh đã được miễn dịch với loại nọc rắn đó (huyết thanh kháng nọc rắn đơn giá) hoặc với một số loại nọc rắn (huyết thanh kháng nọc rắn đa giá). Sau khi loại bỏ các protein không phải là IgG, các IgG được phân cắt bởi enzym pepsin hoặc papain tạo thành các mảnh Fab (antigen binding fragment) nhỏ hơn.

Có nhiều loại huyết thanh kháng nọc rắn đơn giá và đa giá được dùng để điều trị rắn độc cắn, được sản xuất ở các vùng khác nhau trên toàn thế giới phù hợp với các loài rắn bản địa. Điều quan trọng là cần dùng huyết thanh kháng nọc rắn đặc hiệu phù hợp với loại rắn độc đã cắn. Các huyết thanh kháng nọc rắn hiện nay chủ yếu có tác dụng với nọc độc của một trong hai hoặc cả hai nhóm: nhóm rắn hổ (*Elapids-Elapidae*), bao gồm rắn hổ mang, rắn san hô (coral snakes)..., và nhóm rắn lục (*Vipers-Viperidae*) bao gồm cooperhead, rắn đuôi chuông và rắn nước mocassins. Nọc độc của rắn có thể gây ức chế các trung tâm thần kinh (như nọc rắn san hô) hoặc gây rối loạn đông máu (như nọc độc của một số loài thuộc nhóm Viper). Hiệu quả của việc sử dụng huyết thanh kháng nọc rắn còn phụ thuộc vào loại rắn, liều sử dụng và thời điểm bắt đầu sử dụng. Huyết thanh đơn giá có thể hiệu quả hơn và ít gây tác dụng bất lợi hơn huyết thanh đa giá. Ở Việt Nam, Viện vắc xin Nha

Trang đã sản xuất huyết thanh kháng nọc rắn của hai loại rắn là rắn Hổ đất và rắn Lục tre. Theo đường tĩnh mạch, các globulin trong huyết thanh sẽ liên kết với các phân tử nọc rắn trong hệ tuần hoàn và tại vị trí cắn, dẫn đến sự tái phân bố nọc rắn, giảm nồng độ nọc rắn tại mô đích và tạo điều kiện cho việc thải trừ nọc độc ra khỏi cơ thể. Các kháng độc tố tự do bị thanh thải nhanh hơn các thành phần trong nọc rắn nên phải sử dụng nhiều liều trong điều trị nhiễm độc nọc rắn.

Dược động học của huyết thanh kháng nọc rắn phụ thuộc vào mức độ tinh chế và các mảnh kháng thể Fab. Thông thường các phân tử nọc rắn phân bố chủ yếu trong mô trong khi IgG và F(ab')2 lại phân bố chủ yếu trong huyết tương, bởi vậy chúng không thể trung hòa các kháng nguyên nằm trong mô. Tuy nhiên, các Fab phân bố nhanh hơn IgG. IgG và F(ab')2 đạt nồng độ đỉnh tương ứng sau 6 giờ và 1 giờ ở các mô ngoài và sau 30 giờ và 6 giờ ở các mô sâu; được thải trừ qua hệ thống miễn dịch của tế bào.

Chỉ định

Điều trị rắn độc cắn khi có biểu hiện rõ nhiễm độc toàn thân hoặc có biểu hiện tại chỗ.

Điều trị rắn cắn

Điều trị rắn cắn thường bao gồm các biện pháp chăm sóc hỗ trợ và theo dõi chức năng sống. Trong trường hợp có dấu hiệu nhiễm độc toàn thân, huyết thanh kháng nọc rắn đặc hiệu là cách điều trị hiệu quả nhất. Không nên rạch vết cắn, hút nọc độc và garo vết rắn cắn. Trong hầu hết các trường hợp, vết rắn cắn nên được để bất động và chuyển bệnh nhân đến trung tâm y tế cùng với con rắn (nếu được). Nếu suy hô hấp xảy ra thì nên garo vết thương để làm chậm sự nhiễm độc thần kinh và tùy vào loại rắn cắn mà có các biện pháp điều trị phù hợp.

Nếu không thông thạo cách điều trị đúng rắn hổ lục cắn, bác sĩ lâm sàng phải hỏi ý kiến Trung tâm chống độc và/hoặc chuyên gia có kinh nghiệm khác (ví dụ, nhà nghiên cứu bò sát ở một vườn thú lớn hoặc ở một trường đại học) để có lời khuyên về điều trị nhiễm nọc rắn độc. Khi đã dùng huyết thanh kháng nọc rắn rồi, vẫn không thể bỏ các biện pháp điều trị nhiễm nọc độc rắn khác. Bác sĩ lâm sàng phụ trách điều trị người bệnh nhiễm nọc rắn độc phải biết rõ các dấu hiệu và triệu chứng nhiễm nọc độc rắn, các phương pháp sơ cứu hiện hành và liệu pháp hỗ trợ chung đối với rắn độc cắn.

Chống chỉ định

Không có bất cứ một chống chỉ định nào khi vết rắn cắn đe dọa tính mạng hoặc một chi.

Không dùng để dự phòng cho vết rắn cắn khi chưa có biểu hiện nhiễm độc.

Việc dùng cho người dị ứng với huyết thanh ngựa, do tiền sử hoặc do kết quả xét nghiệm tính miễn cảm, đòi hỏi phải xem xét cẩn thận và phải có nhiều kinh nghiệm trong việc sử dụng huyết thanh kháng nọc rắn, cũng như kinh nghiệm trong việc điều trị các phản ứng dị ứng tức thì (phản vệ).

Thận trọng

Trước khi dùng huyết thanh kháng nọc rắn, phải hỏi kỹ người bệnh: Tiền sử hen, mày đay hoặc các biểu hiện dị ứng khác.

Khi dùng huyết thanh kháng nọc rắn, bao giờ cũng phải theo dõi liên tục người bệnh vì các phản ứng phụ có thể xảy ra.

Nếu có bất cứ một phản ứng toàn thân nào xảy ra, phải ngừng thuốc ngay. Phải chuẩn bị phương tiện cấp cứu trước khi tiêm để đối phó kịp thời khi có sốc phản vệ xảy ra.

Rất thận trọng khi dùng huyết thanh kháng nọc rắn cho người đang dùng thuốc chẹn beta, kể cả thuốc chẹn beta chọn lọc đối với tim. Đối với các loài rắn có nọc độc tác dụng lên hệ thần kinh có thể dẫn đến suy hô hấp như rắn san hô (coral snakes), cần thận trọng

khi sử dụng thuốc an thần và tránh sử dụng các opioat ở các bệnh nhân bị rắn cắn.

Nọc độc của một số loài rắn Viper thường gây ra rối loạn đông máu, tránh sử dụng các thuốc chống đông và thuốc chống kết tập tiểu cầu.

Tùy theo thành phần của từng chế phẩm có thể chứa papain hoặc thimerosal, cần thận trọng khi sử dụng huyết thanh kháng nọc rắn cho những người có tiền sử dị ứng với các thành phần này hoặc các chất có cấu trúc tương tự.

Các chế phẩm huyết thanh kháng nọc rắn thường chứa chất bảo quản (thimerosal) có thủy ngân. Mặc dù các dữ liệu về độc tính liên quan đến thimerosal còn hạn chế và chưa có bằng chứng rõ ràng, song trẻ em, đặc biệt là trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ dưới 6 tháng tuổi là các đối tượng có nguy cơ cao bị ngộ độc thủy ngân. Thận trọng khi sử dụng huyết thanh kháng nọc rắn cho các đối tượng này.

Thời kỳ mang thai

Không có chống chỉ định cho người mang thai khi cần phải chỉ định.

Thời kỳ cho con bú

Không có chống chỉ định dùng huyết thanh kháng nọc rắn đối với phụ nữ trong thời kỳ cho con bú. Thận trọng khi sử dụng cho phụ nữ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các phản ứng quá mẫn tức thì (sốc phản vệ) có thể xảy ra ở người bệnh được tiêm huyết thanh kháng nọc rắn. Phản ứng quá mẫn (khoảng 6%) và/hay sốc phản vệ có thể xảy ra trong khi hoặc ngay sau khi tiêm truyền huyết thanh kháng nọc rắn. Các dấu hiệu và triệu chứng có thể xuất hiện ngay trước khi rút mũi kim, gồm: lo sợ, ngứa, mày đay, phù mặt, lưỡi và họng khô, ho, khó thở, xanh tím, nôn và truy tim mạch. Sốc phản vệ thực sự xảy ra dưới 1%.

Bệnh huyết thanh, nếu có, thường xảy ra sau khi tiêm huyết thanh kháng nọc rắn từ 5 - 24 ngày. Đôi khi thời gian phát bệnh có thể chưa đến 5 ngày sau khi tiêm, đặc biệt ở người bệnh đã dùng chế phẩm có chứa huyết thanh ngựa trong quá khứ. Bệnh huyết thanh gây bởi huyết thanh kháng nọc rắn thường phụ thuộc vào liều. Các biểu hiện phổ biến của bệnh huyết thanh là khó chịu, sốt, mày đay, hạch to, phù, đau khớp, buồn nôn và nôn. Các biểu hiện thần kinh như kích thích màng não hoặc viêm dây thần kinh ngoại biên đôi khi xảy ra. Viêm dây thần kinh ngoại biên thường liên quan đến vai và cánh tay với biểu hiện thường thấy là đau, yếu cơ và có thể teo cơ vĩnh viễn. Tỷ lệ xảy ra bệnh huyết thanh ở bệnh nhân sử dụng lên đến 11 - 12 %. Hầu hết các trường hợp đều nhẹ và đáp ứng với điều trị bằng corticosteroid phối hợp với kháng histamin.

Huyết thanh kháng nọc rắn có chứa các globulin miễn dịch của động vật nên có thể xuất hiện kháng thể đặc hiệu kháng các globulin này sau khi sử dụng thuốc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu phản ứng mẫn cảm tức thì trầm trọng xảy ra, phải ngừng ngay huyết thanh, ít nhất là tạm thời, và điều trị người bệnh bằng liệu pháp thích hợp (dùng epinephrin, thuốc kháng histamin, dịch truyền tĩnh mạch, duy trì hô hấp). Để giảm bớt nguy cơ phản ứng quá mẫn có thể tiến hành giải mẫn cảm cho người bệnh. Các phản ứng mẫn cảm tức thì thường có thể được điều trị bằng cách ngưng tạm thời huyết thanh kháng nọc rắn, hoặc chỉ dùng với tốc độ chậm hơn và phối hợp thêm một thuốc kháng histamin và/hoặc epinephrin. Nếu ngừng tạm thời huyết thanh kháng nọc rắn rồi sau đó dùng lại, thì sẽ bắt đầu với tốc độ chậm hơn.

Mặc dù hiệu lực của corticosteroid không được xác định một cách rõ ràng nhưng corticosteroid cũng thường được dùng để điều trị các phản ứng của bệnh huyết thanh. Bệnh nhân nên được theo dõi 2 - 3 tuần để phát hiện các dấu hiệu và triệu chứng của phản ứng

quá mẫn muộn hay bệnh huyết thanh. Điều trị trước bệnh nhân với epinephrin liều thấp, tiêm dưới da và các thuốc kháng histamin có thể giảm tỷ lệ xảy ra sốc phản vệ và các phản ứng bất lợi khác. Cách xử trí này dù đã được sử dụng rộng rãi trong thực tế lâm sàng nhưng vẫn còn là vấn đề gây tranh cãi.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Phụ thuộc vào huyết thanh đặc hiệu kháng nọc rắn, tình trạng lâm sàng và khoảng cách từ lúc bị cắn đến thời điểm sử dụng huyết thanh. Cần đọc kỹ hướng dẫn sử dụng do nhà sản xuất cung cấp. Huyết thanh kháng nọc rắn (*Crotalidae*) đa giá thường được dùng theo đường truyền tĩnh mạch nhưng cũng có thể tiêm tĩnh mạch chậm.

Huyết thanh kháng nọc rắn (*Crotalidae*) đa giá được hoàn nguyên bằng cách cho 10 ml dung dịch pha loãng kèm theo vào lọ chứa huyết thanh kháng nọc rắn và lắc nhẹ lọ. Thời gian để bột (cốm) đông khô hòa tan hoàn toàn tùy thuộc vào từng chế phẩm, trong khoảng thời gian từ 15 - 40 phút. Để tiêm truyền tĩnh mạch, pha loãng huyết thanh kháng nọc rắn đã hoàn nguyên trong khoảng 250 - 500 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9%. Một số nhà lâm sàng cho rằng nên giảm thể tích pha loãng khi có chỉ định với trẻ em có cân nặng dưới 10 kg hoặc pha loãng mỗi liều huyết thanh đã hoàn nguyên với 50 ml đối với người lớn và 25 ml đối với trẻ em. Để tránh bột, phải trộn các dịch pha loãng của huyết thanh kháng nọc rắn bằng cách xoay lọ chứa dịch nhẹ nhàng, không được lắc. Phai tiêm truyền 1 - 2 ml đầu tiên của huyết thanh kháng nọc rắn pha loãng trong 3 - 5 phút và quan sát cẩn thận người bệnh. Nếu không thấy có dấu hiệu hoặc triệu chứng mẫn cảm toàn thân tức thi, tiếp tục tiêm truyền với tốc độ an toàn tối đa (250 ml/giờ). Tốc độ truyền phải dựa trên mức độ nặng của nhiễm nọc rắn độc và dung nạp của người bệnh đối với huyết thanh kháng nọc rắn.

Liều dùng

Liều dùng trong điều trị là số lượng lọ huyết thanh kháng nọc rắn sử dụng.

Các liều bắt đầu được khuyên dùng cho trẻ em và người lớn phụ thuộc vào từng loại huyết thanh và không phụ thuộc vào cân nặng, độ tuổi: với huyết thanh kháng nọc rắn (*Crotalidae*) đa giá là 4 - 6 lọ; với huyết thanh đơn giá (kháng nọc rắn san hô) là 3 - 5 lọ. Nhiễm nọc độc bởi các loài rắn lớn có thể cần dùng các liều tương đối lớn, đặc biệt ở trẻ em và người lớn có dáng vóc nhỏ. Theo dõi bệnh nhân, dựa trên đáp ứng lâm sàng đối với liều đầu tiên và tiếp tục đánh giá mức độ nặng của nhiễm độc để bổ sung thêm liều huyết thanh. Nếu dấu hiệu sung tiếp tục tiến triển, các dấu hiệu hoặc triệu chứng toàn thân của nhiễm nọc rắn nặng lên, hoặc các biểu hiện mới xuất hiện (Ví dụ: Hạ huyết áp, hematocrit giảm), cần phải dùng tiếp các liều bổ sung cho đến khi kiểm soát được tình trạng nhiễm độc. Sau khi đạt được kiểm soát ban đầu, dùng thêm 2 liều bổ sung mỗi 6 giờ trong vòng 18 giờ để duy trì phản ứng. Sau khi điều trị 18 giờ đầu, có thể dùng thêm liều bổ sung tùy thuộc vào tình trạng lâm sàng. Tuy nhiên, liều tối ưu trong giai đoạn này chưa được xác định.

Test mẫn cảm trong da và sự giải mẫn cảm

Nói chung, các test thử mẫn cảm trong da được cho là không có giá trị dự báo các phản ứng dị ứng với huyết thanh và cũng không hợp lý khi hoàn điều trị 20 - 30 phút để đợi đọc kết quả. Bởi vậy, không cần phải làm các test da trước khi sử dụng huyết thanh. Tuy nhiên, tùy từng chế phẩm, test mẫn cảm được khuyến cáo nên thực hiện hay không. Đối với huyết thanh kháng nọc rắn Micurus fulvius (ngựa), người ta khuyến cáo mọi cá nhân nên được làm test mẫn cảm trước khi sử dụng huyết thanh kháng nọc rắn (từ ngựa).

Cách làm test là tiêm trong da 0,02 - 0,03 ml dung dịch pha loãng 1:10 của huyết thanh ngựa bình thường hoặc huyết thanh kháng nọc rắn trong dung dịch tiêm natri clorid 0,9%. Dùng một lượng lớn hơn huyết thanh kháng nọc rắn pha loãng có thể làm tăng khả năng phản ứng dương tính giả và ở người bệnh rất mẫn cảm còn làm tăng nguy cơ của phản ứng toàn thân. Khi người bệnh có tiền sử mẫn cảm với huyết thanh ngựa, phải dùng độ pha loãng 1:100 hoặc loãng hơn để làm test trong da. Một test đối chứng trên chi đối diện với cùng một thể tích dung dịch tiêm natri clorid 0,9% sẽ giúp dễ giải thích kết quả. Đọc kết quả sau 5 - 30 phút. Phản ứng dương tính là một nốt phồng ngứa, có hoặc không có chân giả và ban đỏ bao quanh.

Nói chung, khoảng cách giữa lúc tiêm trong da huyết thanh kháng nọc rắn và lúc bắt đầu có phản ứng dương tính càng ngắn thì mức độ mẫn cảm càng cao. Nếu người bệnh không có tiền sử dị ứng và thử nghiệm trong da âm tính thì có thể tiêm huyết thanh kháng nọc rắn. Tuy vậy, không có bệnh sử dị ứng và không có phản ứng với một test da thực hiện đúng cách cũng không loại trừ khả năng của một phản ứng mẫn cảm tức thì. Một test da âm tính cũng không cho biết bệnh huyết thanh sẽ xảy ra hay không sau khi tiêm đầy đủ các liều huyết thanh kháng nọc rắn.

Nếu người bệnh có tiền sử dị ứng và test da dương tính mạnh, việc tiêm huyết thanh kháng nọc rắn có thể gây nguy hiểm (đặc biệt nếu phản ứng của thử nghiệm da dương tính kèm theo các biểu hiện dị ứng toàn thân), cần phải cân nhắc giữa nguy cơ dùng hoặc không dùng huyết thanh kháng nọc rắn. Lưu ý là nhiễm nọc rắn độc nặng có thể gây chết người. Nếu cần, vẫn phải tiêm huyết thanh kháng nọc rắn cho người bệnh hoặc nếu người bệnh không có tiền sử dị ứng và thử nghiệm da dương tính nhẹ hoặc nghi dương tính, phải thực hiện giải mẫn cảm hoặc cân nhắc một cách dùng khác.

Cách giải mẫn cảm: Tiêm dưới da 0,1; 0,2 và 0,5 ml dung dịch pha loãng 1:100 của huyết thanh kháng nọc rắn cách nhau 15 phút; nhắc lại cách này với độ pha loãng 1:10 và sau đó với huyết thanh kháng nọc rắn không pha loãng. Nếu phản ứng mẫn cảm tức thì toàn thân xảy ra ở bất cứ lúc nào trong khi thực hiện giải mẫn cảm thì phải đặt một garô lỏng gần sát vị trí tiêm và tiêm epinephrin gần sát garô hoặc vào chi khác. Sau ít nhất 30 phút, có thể tiếp tục cách thức này bằng tiêm liều cuối cùng của huyết thanh kháng nọc rắn mà không gây phản ứng. Nếu phản ứng không xảy ra sau khi tiêm 0,5 ml huyết thanh kháng nọc rắn không pha loãng, có thể tiêm tĩnh mạch liều thường dùng. Một cách khác, có thể tiêm bắp huyết thanh kháng nọc rắn bằng cách tăng gấp đôi liều dùng, cách nhau 15 phút cho tới khi đã tiêm toàn bộ liều.

Vì giải mẫn cảm có thể cần 3 - 5 giờ hoặc lâu hơn để tiêm liều đầu tiên cho người bệnh bị nhiễm nọc rắn độc vừa và nặng trong khi thời gian là một yếu tố quan trọng trong việc trung hòa nọc độc ở người bệnh nhiễm độc nặng, một số nhà lâm sàng khuyên dùng một phương pháp khác để tiêm huyết thanh kháng nọc rắn cho người bệnh có tiềm năng hoặc đã biết là mẫn cảm; cần tiêm nhanh chóng huyết thanh kháng nọc rắn: Trước hết, tiêm tĩnh mạch một thuốc kháng histamin (ví dụ, 50 - 100 mg diphenhydramin hydrochlorid cho người lớn); sau đó, tiêm truyền tĩnh mạch chậm một dung dịch pha loãng của huyết thanh kháng nọc rắn, với sự theo dõi chặt chẽ người bệnh về các dấu hiệu và triệu chứng phản ứng mẫn cảm tức thì. Nếu không xảy ra phản ứng, tiếp tục tiêm truyền tĩnh mạch huyết thanh kháng nọc rắn và quan sát chặt chẽ người bệnh cho tới khi tiêm đủ liều cần thiết.

Cần phải hỏi ý kiến chuyên gia dị ứng, miễn dịch và/hoặc các chuyên gia khác khi đã áp dụng phương pháp giải mẫn cảm mà phản ứng phản vệ vẫn đe dọa tính mạng người bệnh. Một số nhà lâm sàng gợi ý có thể điều trị những người bệnh này bằng cách tiêm

truyền chậm tĩnh mạch huyết thanh kháng nọc rắn pha loãng đồng thời với tiêm truyền tĩnh mạch epinephrin ở vị trí khác; hoặc bằng cách tiêm truyền tĩnh mạch riêng rẽ, xen kẽ huyết thanh kháng nọc rắn pha loãng và epinephrin.

Tương tác thuốc

Việc điều trị với các thuốc chẹn beta-adrenergic, gồm cả thuốc chọn lọc trên tim, sẽ làm tăng mức độ nặng của phản vệ cấp tính. Phản vệ có thể bị kéo dài và kháng với liệu pháp thông thường ở người bệnh dùng thuốc chẹn beta-adrenergic. Các tác dụng điều trị của epinephrin cùng các thuốc cường adrenergic khác có thể bị thay đổi và có thể phải dùng những liều lớn hơn liều thường dùng. Morphin và các opioat có thể gây suy hô hấp, không nên sử dụng cho bệnh nhân đang được điều trị bằng huyết thanh kháng nọc rắn. Các thuốc an thần có thể gây suy hô hấp cho nên phải cực kỳ thận trọng khi sử dụng các thuốc này đồng thời với huyết thanh kháng nọc rắn.

Độ ổn định và bảo quản

Cần theo hướng dẫn của nhà sản xuất, ví dụ: Huyết thanh kháng nọc rắn châu Âu phải bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8 °C; huyết thanh kháng nọc rắn đa giá (*Crotalidae*) phải bảo quản ở nhiệt độ không quá 37 °C. Tránh không làm đông băng dung dịch pha loãng do nhà sản xuất cung cấp. Chỉ sử dụng huyết thanh kháng nọc rắn đã hoàn nguyên trong vòng 48 giờ và dung dịch huyết thanh kháng nọc rắn đã pha loãng trong vòng 12 giờ. Thời hạn sử dụng đối với huyết thanh kháng nọc rắn (*Crotalidae*) đa giá với hiệu lực dư dội 10% là không quá 5 năm sau thời gian xuất từ kho lạnh của nhà sản xuất.

Thông tin quy chế

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

HYALURONIDASE

Tên chung quốc tế: Hyaluronidase.

Mã ATC: B06AA03.

Loại thuốc: Enzym.

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột đóng khô để tiêm, đóng ống 150 và 1 500 dvqt.

Dung dịch tiêm: 150 dvqt/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Hyaluronidase để tiêm là một enzym phân giải protein, vô khuẩn, tan trong nước. Hyaluronidase thủy phân mucopolysacharid loại acid hyaluronic, một trong các polysacharid nhót chủ yếu của mô liên kết và da, tồn tại ở dạng gel và là một trong các thành phần chính của chất gắn kết bao quanh các tế bào mô, làm cản trở các dịch khuếch tán qua mô. Bởi vậy hyaluronidase làm giảm độ nhớt của mô liên kết và làm tăng khả năng thẩm vào mô của dung dịch tiêm.

Tốc độ khuếch tán dịch tiêm tỷ lệ với liều lượng hyaluronidase được dùng. Mức độ khuếch tán dịch tiêm nói chung tỷ lệ với thể tích dung dịch được dùng.

Hyaluronidase giúp tăng sự phân tán và tốc độ hấp thu của những thuốc khác và giảm bớt sự khó chịu do tiêm dưới da hoặc tiêm bắp các dung dịch thuốc.

Không được tiêm hyaluronidase vào xung quanh hoặc vào vùng nhiễm khuẩn vì gây lan rộng nhiễm khuẩn.

Hyaluronidase làm tăng hiệu quả của thuốc gây tê, đặc biệt trong gây tê phong bế thần kinh. Mặc dù hyaluronidase tăng cường (tăng diện tích và tác dụng nhanh) hiệu quả của thuốc tê, nhưng thuốc

làm giảm thời gian tê; điều đó có thể khắc phục bằng epinephrin (adrenalin) mà không làm giảm lan tỏa tác dụng của hyaluronidase. Hyaluronidase làm tăng hiệu quả của thuốc gây tê trong phẫu thuật mắt. Thuốc còn được dùng để tăng cường tác dụng giảm trương lực cơ của thuốc gây tê trên mắt sau khi tiêm sau hay cạnh nhãn cầu trước khi phẫu thuật thủy tinh thể (hyaluronidase dùng thay cho alpha-chymotrypsin, thuốc được dùng trong phẫu thuật mắt trước đây, vì hyaluronidase không có tác dụng phụ thường gặp của alpha-chymotrypsin là làm tăng nhãn áp tạm thời do những mảnh dây chằng treo thể thủy tinh sót lại sau khi tiêm enzym, làm tắc lưới bê cứng giác mạc). Không có biến chứng trực tiếp do sử dụng hyaluronidase. Tuy nhiên, tiêm thuốc tê sau nhãn cầu hoặc cạnh nhãn cầu có nguy cơ gây thủng nhãn cầu hoặc gây thâm thuốc tê vào thần kinh thị giác do đó có thể dẫn đến suy giảm thị lực thứ phát do phân tán thuốc vào vỏ thần kinh thị giác.

Tuy hyaluronidase làm giảm nhãn áp khi tiêm dưới kết mạc hoặc khi dùng liệu pháp ion cho những người bệnh glôcôm, nhưng thuốc không có giá trị lâm sàng trong điều trị bệnh vì khó dùng và có thời gian tác dụng ngắn.

Chỉ định

Tăng tốc độ hấp thu thuốc khi tiêm dưới da hoặc tiêm bắp, tăng tính thấm của thuốc tê (đặc biệt trong phẫu thuật mắt) và tăng tính thấm của dịch truyền dưới da.

Thúc đẩy tiêu dịch thừa và máu do thoát mạch ở mô, ở mắt.

Giúp tiêm dưới da một lượng dịch tương đối lớn, đặc biệt ở trẻ nhỏ khi khó tiêm tĩnh mạch.

Tiêm dưới da hoặc tiêm bắp thay thế cho tiêm tĩnh mạch những thuốc khác như thuốc cản quang dùng trong chụp X quang đường tiết niệu.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với hyaluronidase.

Tiêm tĩnh mạch hyaluronidase.

Tiêm xung quanh hoặc tiêm vào vùng nhiễm khuẩn, viêm cấp hoặc u ác tính.

Dùng trực tiếp trên giác mạc.

Dùng hyaluronidase để làm giảm sưng do bị súc vật cắn hoặc bị côn trùng đốt.

Sử dụng khi gây tê cho trường hợp chuyên dạ sớm không rõ nguyên nhân.

Thận trọng

Trẻ nhỏ hoặc người cao tuổi (kiểm soát tốc độ và thể tích dịch truyền để tránh quá thừa dịch, đặc biệt ở người suy thận).

Hyaluronidase tăng cường khuếch tán những thuốc kích ứng tại chỗ hoặc thuốc độc bị thoát mạch khi tiêm tĩnh mạch.

Thời kỳ mang thai

Không nên dùng hyaluronidase cho người mang thai vì vẫn chưa biết ảnh hưởng của thuốc với thai người.

Thời kỳ cho con bú

Không nên dùng hyaluronidase trong thời kỳ cho con bú vì chưa có chứng minh về sự an toàn của thuốc đối với trẻ bú sữa người mẹ dùng hyaluronidase.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR >1/100

Phù nề.

Tác dụng tại chỗ liên quan tới đường dùng: Đau, viêm, nhiễm trùng, tràn dịch

Ít gặp, 1/1 000 < ADR <1/100

Mắt: Đôi khi thủng nhãn cầu hoặc thuốc thẩm vào dây thần kinh thị giác gây suy giảm thị lực sau khi tiêm hyaluronidase sau hay cạnh nhãn cầu phối hợp với thuốc tê.

Hiếm gặp, ADR <1/1 000

Phản ứng dị ứng nặng với hyaluronidase, bao gồm cả phản ứng phản vệ.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nên tiến hành thử phản ứng dị ứng trước khi dùng hyaluronidase bằng test thử trong da với bệnh nhân có cơ địa dị ứng, dùng 0,02 ml dung dịch chứa 150 đơn vị hyaluronidase/ml. Phản ứng dương tính với hyaluronidase khi thấy nổi sần với những chân giò, xuất hiện trong vòng 5 phút sau khi tiêm, tồn tại trong vòng 20 - 30 phút và ngứa tại chỗ.

Nên ngừng dùng hyaluronidase nếu xảy ra phản ứng dị ứng.

Theo dõi chặt chẽ khi điều trị cho trẻ em để tránh quá thừa dịch, bằng cách kiểm soát tốc độ truyền và thể tích dịch truyền.

Liều lượng và cách dùng

Tiêm truyền dưới da hoặc tiêm bắp: Ở Anh, liều thường dùng là 1 500 dvqt pha trực tiếp vào dịch tiêm (cần đảm bảo tính tương hợp). Ở một số nước, trong đó có Mỹ, đã dùng liều thấp hơn, 150 dvqt hyaluronidase hòa tan trong 1 ml nước cất tiêm hoặc dung dịch natri clorid 0,9% để tiêm, tiêm vào vị trí trước khi đặt kim tiêm truyền, hoặc tiêm vào ống tiêm truyền cách kim khoảng 2 cm khi bắt đầu truyền. Dùng 150 dvqt hyaluronidase là đủ cho 500 - 1 000 ml dịch truyền.

Nên kiểm soát tốc độ truyền và tổng thể tích dịch truyền đối với trẻ em để tránh quá thừa dịch. Trẻ em dưới 3 tuổi thể tích dịch truyền trong mỗi lần truyền không được vượt quá 200 ml; đối với trẻ sơ sinh thiếu tháng, thể tích dịch truyền không được vượt quá 25 ml/kg và tốc độ truyền không được vượt quá 2 ml/phút. Đối với người lớn, tốc độ và thể tích dịch truyền phải được điều chỉnh tùy theo từng người, nhưng không được vượt quá tốc độ và thể tích dịch truyền như áp dụng trong trường hợp tiêm truyền tĩnh mạch.

Thoát dịch ra ngoài thành mạch hoặc máu tụ: 1 500 dvqt (hoặc 150 dvqt) pha vào 1 ml nước cất pha tiêm hoặc dung dịch natri clorid 0,9% để tiêm vào vùng bị thoát mạch (càng sớm càng tốt).

Gây tê tại chỗ và gây tê trong khoa mắt: 1 500 dvqt (hoặc 150 dvqt hyaluronidase) được hòa trộn với thuốc tê dùng để gây tê. Trong khoa mắt, liều hyaluronidase khuyến cáo là hòa trộn 15 dvqt trong 1 ml dung dịch thuốc tê.

Tiêm dưới da hoặc tiêm bắp cùng thuốc khác: Hòa trộn trực tiếp 1 500 dvqt hyaluronidase vào dung dịch thuốc tiêm để tiêm (lưu ý tránh tương tác thuốc).

Điều trị thoát mạch hay tụ máu: Hòa trộn 1 500 dvqt (hoặc 150 dvqt) hyaluronidase vào 1 ml nước cất tiêm hoặc 1 ml dung dịch natri clorid 0,9%, tiêm trực tiếp vào vùng thoát mạch hoặc tụ máu.

Tăng hấp thu thuốc cản quang tiêm dưới da trong chụp X quang đường tiết niệu: Tiêm dưới da 75 dvqt phía trên mỗi xương bả vai, sau đó tiêm thuốc cản quang vào ngay vị trí vừa tiêm hyaluronidase.

Tương tác thuốc

Khi kết hợp hyaluronidase với các thuốc khác nên xem xét thận trọng để tránh tương tác thuốc.

Chống chỉ định dùng hyaluronidase với dopamin, thuốc chủ vận alpha-adrenergic.

Độ ổn định và bảo quản

Dạng bột pha tiêm đóng lọ 150 và 1 500 dvqt ở nơi khô và nhiệt độ dưới 25 °C. Không cần để lạnh.

Dung dịch tiêm hyaluronidase 150 dvqt/ml bán trên thị trường, bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8 °C.

Dung dịch hyaluronidase đã pha tương đối ổn định ở nhiệt độ 25 °C trong 24 giờ.

Không nên sử dụng dung dịch hyaluronidase nếu dung dịch mắt màu hoặc có kết tủa.

Tương kỵ

Dung dịch tiêm dưới da phải đắp特朗 với dịch ngoại bào trước khi tiêm. Hyaluronidase tương hợp với các dịch truyền thường dùng như natri clorid 0,9%, natri clorid 0,18% và glucose 4%, natri clorid 0,45% và glucose 2,5%, glucose 5%.

Dung dịch không có điện giải ít được ưa dùng và không nên tiêm quá nhanh.

Hyaluronidase hòa trộn được với các thuốc sau để điều trị: Morphin, diamorphin, clorpromazin, metoclopramid, promazin, thuốc gây tê tại chỗ.

Không trộn với epinephrin hydrochlorid, heparin natri, furosemid, phenytoin natri.

Có thể có tương kỵ với diatrizoat meglumin và diatrizoat natri, hydromorphon, iodipamid meglumin.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Phù hoặc nổi mày đay tại chỗ tiêm, ban đỏ, rét run, buồn nôn, nôn, chóng mặt, tim đập nhanh và hạ huyết áp.

Xử trí: Không có biện pháp giải độc đặc hiệu, ngừng dùng hyaluronidase và tiến hành điều trị triệu chứng và hỗ trợ ngay. Phải có sẵn các thuốc như epinephrin, corticosteroid và thuốc kháng histamin để điều trị cấp cứu.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Bicea-Q; DHLLD; Huhylase; Hyadase; Hylase "Dessau".

HYDRALAZIN

Tên chung quốc tế: Hydralazine.

Mã ATC: C02DB02.

Loại thuốc: Thuốc giãn mạch, chống tăng huyết áp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg.

Nang: 25 mg, 50 mg, 100 mg.

Thuốc tiêm: 20 mg/ml.

Được lý và cơ chế tác dụng

Hydralazin làm tăng 3'-5'adenosin monophosphat (AMPv) và kích thích quá trình gắn calci trong nội bào làm giãn cơ trơn thành mạch động mạch ngoại vi mạnh hơn tĩnh mạch. Do hydralazin làm giảm sức cản mạch ngoại vi nên làm giảm huyết áp. Thuốc gây giảm huyết áp tâm trương mạnh hơn huyết áp tâm thu, cả tư thế đứng và tư thế nằm, nhưng rất ít gây tụt huyết áp tư thế đứng. Tác dụng hạ huyết áp xuất hiện sau khi uống liều duy nhất 20 - 30 phút và kéo dài tác dụng 2 - 4 giờ. Khi tiêm tĩnh mạch tác dụng hạ huyết áp xuất hiện sau 5 - 20 phút, tác dụng tối đa xuất hiện sau 10 - 80 phút và kéo dài từ 2 - 6 giờ. Sau khi tiêm bắp tác dụng hạ huyết áp xuất hiện sau 10 - 30 phút và kéo dài tác dụng từ 2 - 6 giờ. Thuốc không có tác dụng trên tim, nhưng do tác dụng giãn mạch nên khi dùng hydralazin có thể gây tăng nhịp tim, tăng cung lượng tim và hiệu suất tim thông qua phản xạ. Mặc dù có tác dụng hạ huyết áp nhưng hydralazin lại gây tăng áp lực động mạch phổi, tăng dòng máu đến thận, mạch tạng, mạch não và mạch vành. Hydralazin rất ít ảnh hưởng đến sức lọc cầu thận, chức năng ống thận và thể tích nước tiểu. Tuy nhiên, khi dùng kéo dài hydralazin gây giữ muối, nước làm tăng thể tích tuần hoàn và tăng hoạt tính của renin trong huyết tương nên làm giảm tác dụng hạ huyết áp. Do vậy, trong điều trị cần phải phối hợp với các thuốc chẹn beta và/hoặc các thuốc lợi tiểu. Khi dùng hydralazin đường tiêm có tác dụng kích thích hô hấp.

Trong suy tim sung huyết, hydralazin làm giảm rõ rệt sức cản mạch ngoại vi, làm tăng lưu lượng tim, làm giảm nhẹ huyết áp, áp lực tĩnh mạch phổi, áp lực tâm nhĩ phải và tăng nhẹ tần số tim. Do hydralazin làm tăng lưu lượng tim, giảm sức cản mạch thận nên làm tăng lưu lượng máu qua thận góp phần cải thiện chức năng thận.

Tác dụng trên huyết động học của hydralazin ở người bệnh suy tim mạn mạnh nhất sau 2 - 3 giờ, duy trì tác dụng trong ít nhất 6 - 8 giờ. Trong suy tim mạn tính, hydralazin cần được dùng phối hợp với các thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin, digitalis và các thuốc lợi tiểu, là các thuốc cơ bản điều trị suy tim.

Dược động học

Hydralazin hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa nhưng bị chuyển hóa mạnh ở niêm mạc đường tiêu hóa và ở gan nên sinh khả dụng thấp khoảng 30 - 50%. Sinh khả dụng của thuốc phụ thuộc vào mức độ acetyl hóa ở gan. Do sự acetyl hóa của hydralazin ở gan có tính di truyền nên sinh khả dụng giảm xuống chỉ còn 10 - 20% ở những người acetyl hóa nhanh và 30 - 40% ở những người acetyl hóa chậm. Sự acetyl hóa nhanh hydrazin chiếm tỷ lệ 50% ở người Châu Á.

Nồng độ thuốc trong huyết thanh đạt tối đa sau khi uống khoảng 2 giờ. Thức ăn làm tăng nồng độ thuốc trong huyết tương. Trong máu thuốc gắn vào protein khoảng 85 - 90%. Hydralazin phân bố nhanh vào các tổ chức và đạt nồng độ cao nhất ở thận và gan; trong não, phổi, cơ, tim và tổ chức mỡ có nồng độ hydralazin thấp. Thuốc có ái lực cao với thành động mạch. Thể tích phân bố khoảng 6 lít/kg. Hydralazin đi qua rau thai và sữa mẹ. Thuốc bị chuyển hóa nhanh ở niêm mạc đường tiêu hóa và ở gan chủ yếu qua phản ứng acetyl hóa, thủy phân và liên hợp với acid glucuronic. Hydrazon là một trong 4 chất chuyển hóa của hydralazin không có hoạt tính nhưng lại gây nên một số độc tính. Khoảng 80% liều dùng đào thải qua nước tiểu trong 24 giờ, dưới 5% thuốc ở dạng không chuyển hóa. Nửa đời thải trừ của hydralazin 2 - 8 giờ. Một nghiên cứu cho thấy nửa đời thải trừ của hydralazin không có sự khác nhau ở người acetyl hóa nhanh và acetyl hóa chậm. Tuy nhiên, ở người suy giảm chức năng thận nửa đời thải trừ của thuốc sẽ kéo dài khoảng 7 - 16 giờ.

Chỉ định

Hydralazin không phải là thuốc được lựa chọn đầu tiên để điều trị tăng huyết áp và suy tim mạn do các tác dụng kích thích giao cảm trên tim. Thuốc có thể sử dụng riêng rẽ hoặc phối hợp với các thuốc khác trong điều trị tăng huyết áp. Trong điều trị tăng huyết áp không được ngừng thuốc đột ngột vì có thể gây tăng huyết áp hồi ứng nguy hiểm.

Thuốc có thể kết hợp với digitalis, các chất ức chế enzym chuyển đổi angiotensin, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, thuốc lợi niệu kháng aldosterone và các thuốc giãn mạch khác để điều trị suy tim.

Chống chỉ định

Quá mẫn với hydralazin hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc. Lupus ban đỏ hệ thống (SLE), nhịp tim nhanh, có triệu chứng quá mẫn với thuốc.

Phình tách động mạch chủ.

Suy tim có tăng lưu lượng tim, tâm phế mạn.

Suy cơ tim do tắc nghẽn cơ học.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp.

Hẹp van 2 lá hoặc van động mạch chủ, viêm màng tim co thắt.

Thận trọng

Hydralazin làm giãn mạch, tăng nhịp tim nên gây kích thích cơ tim. Do đó, thuốc phải dùng thận trọng cho người bị bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim, vì có thể làm tăng đau thắt ngực và thuốc không được

dùng cho người bị nhồi máu cơ tim cho tới khi bệnh được ổn định. Người nghi ngờ hoặc khẳng định bị bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim trước khi dùng hydralazin phải được dùng một thuốc chẹn beta vài ngày trước để phòng kích thích cơ tim.

Nếu dùng hydralazin cho người suy tim, phải theo dõi hạ huyết áp tư thế và tim nhanh trong giai đoạn đầu của liệu pháp và nên điều trị ở bệnh viện. Nếu muốn ngừng điều trị hydralazin ở người suy tim, phải giảm dần.

Phải thận trọng dùng hydralazin cho người bị bệnh mạch máu não. Phải giảm liều hoặc kéo dài khoảng cách dùng thuốc khi người bệnh có tổn thương thận hoặc gan.

Nếu dùng hydralazin dài ngày, phải định kỳ làm xét nghiệm máu (số lượng hồng bạch cầu, công thức bạch cầu và kháng thể kháng nhân), nước tiểu (hồng cầu, protein).

Thuốc có thể gây hạ huyết áp quá mức dẫn đến nguy hiểm cho những người lái xe hoặc điều khiển máy móc hoặc hoạt động cần tập trung cao độ. Trong giai đoạn đầu điều trị, không nên lái xe hoặc điều khiển máy hoặc làm việc trên các giàn giáo.

Thời kỳ mang thai

Có thể sử dụng hydralazin cho phụ nữ trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Hydralazin bài tiết vào sữa mẹ với số lượng ít, không có tác hại cho trẻ bú sữa mẹ, vì vậy hydralazin có thể dùng cho người mẹ trong thời kỳ cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Xuất hiện ở khoảng 25% số người bệnh được điều trị. Hầu hết ADR xảy ra lúc bắt đầu điều trị hoặc khi tăng liều hoặc/và có liên quan đến tác dụng giãn mạch. Các phản ứng liên quan trực tiếp là nhức đầu, trống ngực, nhịp tim nhanh và thường hết sau một tuần điều trị.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Nhức đầu, sốt.

Tuần hoàn: Tăng tần số tim, đỏ bừng mặt.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn.

Phản ứng khác: Phản ứng kháng thể kháng nhân dương tính, đau khớp, đau cơ.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Triệu chứng giống lupus ban đỏ hệ thống.

Máu: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, thiếu máu.

Tuần hoàn: Ú nước, giống cơn đau thắt ngực, choáng váng.

Da: Phản ứng quá mẫn.

Gan: Tăng enzym gan trong máu.

Các phản ứng khác: Tắc mũi, chảy nước mắt.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

TKTW: Lo lắng, trầm cảm.

Tiết niệu: Viêm cầu thận cấp tính.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nguy cơ xuất hiện ADR có thể giảm khi khởi đầu bằng liều thấp nhất có thể và tăng liều từ từ. Ngoài ra, trong điều trị cần kết hợp với một số thuốc điều trị tăng huyết áp khác như propranolol, lợi niệu để làm ADR. Nên chung ADR do hydralazin gây ra có thể được hồi phục khi giảm liều. Tuy nhiên, có một số trường hợp phải ngừng thuốc.

Trong thời gian điều trị hydralazin liều trên 100 mg dài ngày, quá 6 tháng có thể gây các triệu chứng viêm thần kinh ngoại vi do làm giảm vitamin B₆, giống lupus ban đỏ hệ thống, đặc biệt ở những người thuộc typ acetyl hóa chậm, có suy giảm chức năng thận. Do vậy cho nên trước khi tăng liều cần kiểm tra người bệnh thuộc typ acetyl hóa nhanh hay chậm. Trong quá trình điều trị người bệnh cần được theo dõi các dấu hiệu như: đau khớp, đau ngực,

sốt, phát ban. Các triệu chứng này mất đi khi ngừng điều trị. Trong các trường hợp nặng hơn, các triệu chứng giống như lupus ban đỏ hệ thống cấp cần phải ngừng thuốc, kiểm tra kháng thể kháng nhân và điều trị bằng corticosteroid kéo dài. Để phát hiện ADR của hydralazin trên hệ tạo keo, người bệnh cần được kiểm tra kháng thể kháng nhân, protein niệu trước điều trị và cứ mỗi 6 tháng một lần. Phải ngừng dùng thuốc khi kết quả xét nghiệm yếu tố kháng nhân dương tính.

Liều lượng và cách dùng

Tăng huyết áp

Cách dùng:

Hydralazin được dùng chủ yếu đường uống để điều trị tăng huyết áp. Trường hợp dùng đường uống hiệu quả hạ áp không ổn định hoặc cần hạ huyết áp nhanh (cơn tăng huyết áp kịch phát) thì hydralazin có thể được dùng tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch. Tốc độ tiêm tĩnh mạch không vượt quá 0,2 mg/kg/phút và nồng độ dung dịch tiêm tĩnh mạch không vượt quá 20 mg/ml. Sau thời gian dùng đường tiêm, hydralazin cần được chuyển sang dạng uống sớm nhất khi có thể.

Liều lượng:

Người lớn: Liều khởi đầu uống 10 mg/lần, ngày uống 4 lần trong 2 - 4 ngày, sau đó tùy theo đáp ứng của người bệnh chỉnh liều lên 25 mg/lần, ngày 4 lần và duy trì liều này trong 1 tuần. Nếu cần thiết có thể tăng liều lên 50 mg/lần, ngày 4 lần.

Người cao tuổi: Khởi đầu uống 10 mg, ngày 2 - 3 lần. Tùy theo đáp ứng của người bệnh để chỉnh tăng liều, cách 2 - 5 ngày tăng 10 - 25 mg.

Còn tăng huyết áp kịch phát ở phụ nữ mang thai: Tiêm tĩnh mạch 10 - 20 mg trong thời gian trên 20 phút hoặc truyền tĩnh mạch 200 - 300 microgam/phút. Có thể nhắc lại sau 20 - 30 phút, nếu cần. Liều duy trì thông thường từ 50 - 150 microgam/phút.

Còn tăng huyết áp kịch phát ở phụ nữ mang thai: Tiêm tĩnh mạch 5 - 10 mg trong thời gian trên 20 phút, sau đó có thể tiêm nhắc lại liều trên sau 20 - 30 phút cho đến khi kiểm soát được huyết áp.

Trẻ em: Uống 0,75 mg/kg/ngày, hoặc 25 mg/m²/ngày chia 4 lần. Liều đầu tiên không được vượt quá 25 mg. Nếu cần, liều có thể tăng dần tối đa 7,5 mg/kg (200 mg/ngày) trong thời gian 3 - 4 tuần.

Còn tăng huyết áp ở trẻ em: Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 0,1 - 0,2 mg/kg/liều và có thể cách 4 - 6 giờ lặp lại liều trên nếu cần thiết. Liều đầu tiên không được vượt quá 20 mg.

Suy tim

Người lớn: Ban đầu uống 10 - 25 mg/lần, ngày 4 lần, trong 2 - 4 ngày. Sau đó, liều có thể tăng theo đáp ứng của người bệnh, nhưng không vượt quá 225 - 300 mg/ngày.

Trẻ em: 0,75 mg/kg/ngày, hoặc 25 mg/m²/ngày chia 4 lần. Liều đầu tiên không được vượt quá 25 mg. Nếu cần, liều có thể tăng dần trong thời gian 3 - 4 tuần, tối đa 7,5 mg/kg.

Suy thận hoặc suy gan: Liều hydralazin phải giảm hoặc kéo dài khoảng cách 2 liều. Người có tốc độ lọc cầu thận 10 - 50 ml/phút, cách 8 giờ dùng thuốc một lần. Người có tốc độ lọc cầu thận < 10 ml/phút và thuốc typ acetyl hóa nhanh, cách 8 - 16 giờ dùng thuốc một lần, còn người thuộc typ acetyl hóa chậm cách 12 - 24 giờ dùng thuốc một lần.

Triệu chứng giống lupus ban đỏ hệ thống do uống hydralazin xuất hiện nhiều hơn ở phụ nữ. Vì vậy, với phụ nữ và những người có khả năng acetyl hóa chậm, liều không nên vượt quá 100 mg/ngày. Với người acetyl hóa nhanh, có đáp ứng điều trị kém với liều 100 mg/ngày, thì có thể tăng liều mà ít có nguy cơ tăng ADR.

Tương tác thuốc

Các thuốc chống viêm không steroid làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của hydralazin.

Diazoxid, các thuốc chống tăng huyết áp khác, thuốc ức chế phosphodiesterase 5 và các thuốc ức chế MAO (IMAO) có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của hydralazin.

Hydralazin làm mất tác dụng gây co mạch của adrenalin.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng, tốt nhất ở nhiệt độ 15 - 25 °C. Thuốc sẽ bị thay đổi màu khi tiếp xúc với các dụng cụ lọc bằng kim loại. Không bảo quản thuốc tiêm trong tủ lạnh. Thuốc phải được tiêm ngay sau khi mở ống thuốc tiêm. Nếu để lâu dung dịch đã pha tiêm sẽ thay đổi màu. Chất lượng thuốc không bị thay đổi khi dung dịch thuốc bảo quản ở nhiệt độ ≤ 30 °C trong thời gian 8 - 12 giờ.

Tương kỵ

Thuốc phản ứng với kim loại, vì vậy phải dùng các màng lọc không kim loại và nên sử dụng càng nhanh càng tốt, sau khi lấy thuốc qua kim tiêm vào bơm tiêm.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, thiếu máu cơ tim cục bộ, loạn nhịp tim, sốc và có thể bị hôn mê.

Xử trí: Rửa dạ dày với than hoạt.

Điều trị hỗ trợ, điều trị triệu chứng.

Sốc được điều trị bằng tăng thể tích tuần hoàn hơn là dùng các chất co mạch.

Cân kiểm tra cân bằng nước và điện giải đồng thời theo dõi chức năng thận.

Thông tin qui chế

Hydralazin 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.

HYDROCLOROTHIAZID

Tên chung quốc tế: Hydrochlorothiazide.

Mã ATC: C03AA03.

Loại thuốc: Thuốc lợi tiểu thuộc nhóm thiazid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 25 mg; 50 mg; 100 mg.

Viên nang: 12,5 mg.

Dung dịch uống: 50 mg/5 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Hydrochlorothiazid và các thuốc lợi tiểu thiazid làm tăng bài tiết natri clorid và kéo theo nước do cơ chế ức chế tái hấp thu các ion natri và clorid ở ống lợn lợn xa. Sự bài tiết các chất điện giải khác cũng tăng đặc biệt là kali và magnesi, còn calci thì giảm. Hydrochlorothiazid cũng làm giảm hoạt tính carbonic anhydrase nên làm tăng bài tiết bicarbonat nhưng tác dụng này thường yếu so với tác dụng bài tiết ion clorid và không làm thay đổi đáng kể pH nước tiểu. Các thuốc lợi tiểu thiazid có thể cũng làm giảm tốc độ lọc cầu thận. Các thiazid có tác dụng lợi tiểu mức độ vừa phải, vì khoảng 90% ion natri đã được tái hấp thu trước khi đến ống lợn lợn xa là vị trí chủ yếu thuốc có tác dụng.

Hydrochlorothiazid có tác dụng hạ huyết áp, trước tiên có lẽ do giảm thể tích huyết tương và dịch ngoại bào liên quan đến sự bài tiết natri. Sau đó trong quá trình dùng thuốc, tác dụng hạ huyết áp tùy thuộc vào sự giảm sức cản ngoại vi, thông qua sự thích nghi dần của các mạch máu trước tình trạng giảm nồng độ ion natri. Vì vậy, tác dụng hạ huyết áp của hydrochlorothiazid thể hiện chậm sau 1 - 2 tuần, còn tác dụng lợi tiểu xảy ra nhanh có thể thấy ngay sau vài

giờ. Hydrochlorothiazid làm tăng tác dụng của các thuốc hạ huyết áp khác.

Dược động học

Sau khi uống, hydrochlorothiazid hấp thu tương đối nhanh, khoảng 65 - 75% liều sử dụng, tuy nhiên tỷ lệ này có thể giảm ở người suy tim. Thức ăn có thể làm giảm hấp thu của thuốc. Hydrochlorothiazid tích lũy trong hồng cầu. 40 - 68% thuốc liên kết với protein huyết tương. Thuốc thải trừ chủ yếu qua thận, phần lớn dưới dạng không chuyển hóa. Nửa đời của hydrochlorothiazid khoảng 9,5 - 13 giờ, nhưng có thể kéo dài trong trường hợp suy thận nên cần điều chỉnh liều. Hydrochlorothiazid đi qua hàng rào nhau thai, phân bố và đạt nồng độ cao trong thai nhi.

Tác dụng lợi tiểu xuất hiện sau khi uống 2 giờ, đạt tối đa sau 4 giờ và kéo dài khoảng 12 giờ.

Tác dụng chống tăng huyết áp xảy ra chậm hơn tác dụng lợi tiểu nhiều và chỉ có thể đạt được tác dụng đầy đủ sau 2 tuần, ngay cả với liều tối ưu giữa 12,5 - 25 mg/ngày. Điều quan trọng cần biết là tác dụng chống tăng huyết áp của hydrochlorothiazid thường đạt được tối ưu ở liều 12,5 mg. Các hướng dẫn điều trị và thử nghiệm lâm sàng hiện đại đều nhấn mạnh cần sử dụng liều thấp nhất và tối ưu, điều đó làm giảm được nguy cơ tác dụng có hại. Vấn đề quan trọng là phải chờ đủ thời gian để đánh giá sự đáp ứng của cơ thể đối với tác dụng hạ huyết áp của hydrochlorothiazid, vì tác dụng trên sức cản ngoại vi cần phải có thời gian mới thể hiện rõ.

Chỉ định

Chính:

Phù do suy tim và các nguyên nhân khác (gan, thận, do corticosteroid, estrogen). Để điều trị phù phổi, furosemid là thuốc lợi tiểu mạnh nên ưu tiên lựa chọn chứ không phải là thiazid.

Tăng huyết áp: Dùng đơn độc hoặc phối hợp (với các thuốc hạ huyết áp khác như chất ức chế enzym chuyển angiotensin (ACE) hoặc thuốc chẹn beta...).

Phụ:

Giải độc brom.

Bệnh Morbus Ménière.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với các thiazid và các dẫn chất sulfonamid, bệnh gút, tăng acid uric huyết, chứng vô niệu, bệnh Addison, chứng tăng calci huyết, suy gan và thận nặng.

Thận trọng

Tất cả người bệnh dùng thiazid lợi tiểu (trong đó có hydrochlorothiazid) phải được theo dõi định kỳ điện giải trong huyết thanh và nước tiểu, nhất là người bệnh dùng corticosteroid, ACTH hoặc digitalis, quinidin (nguy cơ xoắn đỉnh gây rung thất); bệnh nhân nôn hoặc đang truyền dịch.

Suy thận: Tăng urê huyết và có thể làm suy giảm thêm chức năng thận.
Suy gan: Dễ bị hôn mê gan.

Gút: Bệnh nặng lên.

Đái tháo đường: Chú ý điều chỉnh thuốc (insulin, thuốc hạ glucose huyết) vì thuốc có thể làm tăng glucose huyết.

Tác dụng hạ huyết áp của hydrochlorothiazid tăng lên ở người bệnh sau cắt bỏ thận kinh giao cảm.

Tăng cholesterol và triglycerid trong máu. Vì vậy, cần thận trọng với những người có cholesterol máu trung bình và cao; người có triglycerid máu cao. Chú ý khi dùng thuốc ở người cao tuổi vì dễ mất cân bằng điện giải.

Bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE): Bệnh có thể nặng lên.

Những người dễ bị dị ứng nên thận trọng với những chế phẩm của hydrochlorothiazid có chứa sulfid vì có thể gây phản ứng kiểu dị ứng như là quá mẫn và nguy hiểm.

Thời kỳ mang thai

Có nhiều thông báo chứng minh các thuốc lợi tiểu thiazid (cũng như các thuốc lợi tiểu quai) đều qua nhau thai vào thai nhi gây ra rối loạn điện giải, giảm tiêu cầu và vàng da ở trẻ sơ sinh. Vì vậy, không dùng nhóm thuốc này trong 3 tháng cuối của thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc đi vào trong sữa mẹ với lượng có thể gây hại cho đứa trẻ và ức chế sự tiết sữa. Vì vậy phải cân nhắc giữa việc không dùng thuốc hoặc ngừng cho con bú tùy theo mức độ cần thiết của thuốc đối với người mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hydrochlorothiazid có thể gây mất kali quá mức. Tác dụng này phụ thuộc liều và có thể giảm khi dùng liều thấp (12,5 mg/ngày, liều tốt nhất điều trị tăng huyết áp), đồng thời giảm thiểu các ADR. Thuốc lợi tiểu cũng thường gây ra giảm natri huyết.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, hoa mắt, chóng mặt, đau đầu.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp thể đứng.

Chuyển hóa: Giảm kali huyết, tăng acid uric huyết, tăng glucose huyết, tăng lipid huyết (ở liều cao).

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tuần hoàn: Hạ huyết áp tư thế, loạn nhịp tim.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, chán ăn, táo bón, ỉa chảy, co thắt ruột.

Da: Mày đay, phát ban, nhiễm cảm ánh sáng.

Chuyển hóa: Hạ magnesi huyết, hạ natri huyết, tăng calci huyết, kiềm hóa giảm clor huyết, hạ phosphat huyết.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, sốt.

Máu: Giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu bất sản, thiếu máu tan huyết.

Thần kinh: Dị cảm, rối loạn giấc ngủ, trầm cảm.

Da: Viêm mạch, ban, xuất huyết, hồng ban đa dạng, viêm da, hoại tử thương bì nhiễm độc, hội chứng Stevens - Johnson.

Gan: Viêm gan, vàng da ứ mật trong gan, viêm tụy.

Hô hấp: Khó thở, viêm phổi, phù phổi (phản ứng phản vệ), suy hô hấp.

Sinh dục, tiết niệu: Suy thận, viêm thận kẽ, liệt dương.

Mắt: Mờ mắt.

Phản ứng tăng acid uric huyết, có thể khởi phát cơn bệnh gút tiêm tạng. Có thể xảy ra hạ huyết áp tư thế khi dùng đồng thời với rượu, thuốc gây mê và thuốc an thần.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Mất nước và điện giải có thể gây hạ huyết áp, kiềm chuyển hóa, hạ kali huyết, natri huyết. Cần kiểm tra điện giải đồ và bù lại lượng nước và điện giải đã mất.

Người có bệnh mạch vành, bệnh tim thiếu máu cục bộ rất nhạy cảm với mất kali và có nguy cơ loạn nhịp. Nồng độ kali huyết thanh dưới 30 mEq/lít là có nguy cơ cao. Những người bệnh này nên kiểm tra rất cẩn thận về cân bằng điện giải và cân bù kali, khi điều trị với bất kỳ thuốc lợi tiểu nào. Sử dụng liều thấp thuốc lợi tiểu là rất quan trọng để hạn chế ADR này.

Người bệnh đang điều trị digitalis có nguy cơ ngộ độc digitalis khi kali trong máu giảm. Cần phải bổ sung kali khi dùng các thuốc lợi tiểu, đặc biệt khi dùng thiazid liều cao, bệnh nhân có bệnh gan nặng.

Người bệnh đang điều trị quinidin có nguy cơ loạn nhịp tim khi giảm kali huyết. Cần kiểm tra điện giải đồ và bổ sung kali. Cũng cần thận trọng như vậy với những người bệnh đang điều trị với bất kỳ thuốc nào có ảnh hưởng tới tái phân cực tâm thất, ví dụ như phenothiazin và các thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

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

Liều dùng: Cần điều chỉnh liều cho từng người bệnh.

Tăng huyết áp:

Liều ban đầu 12,5 mg (có thể 25 mg) trong 24 giờ, uống 1 lần hoặc chia làm 2 lần. Nên dùng liều thấp nhất có thể được vì tác dụng chống tăng huyết áp không tăng với liều tăng lên, nhưng lại có nguy cơ tăng ADR. Nên tránh dùng liều cao hơn 50 mg/24 giờ. Người cao tuổi (trên 65 tuổi) nên dùng liều ban đầu 12,5 mg mỗi ngày.

Phù:

Liều 25 mg/24 giờ, uống 1 lần hoặc chia làm 2 lần. Trong những ca nặng hơn và điều trị trong thời gian ngắn, uống với liều từ 50 - 75 mg/24 giờ. Sau đó nên dùng liều duy trì thấp nhất có thể được. Trong một số trường hợp, liều có thể lên tới 100 mg/24 giờ hoặc cao hơn, nhưng cho ngắn ngày vì có nhiều tác dụng có hại. Lúc đó, nên dùng các loại lợi tiểu mạnh. Thuốc có thể dùng gián đoạn cách 2 - 3 ngày 1 lần, khi dùng gián đoạn như vậy, những đáp ứng quá mức dẫn đến mất cân bằng điện giải không mong muốn ít xảy ra hơn.

Hội chứng Ménière:

Trong 4 - 6 tuần đầu: Uống với liều 50 - 100 mg/24 giờ chia làm 2 lần. Sau khi đỡ, giảm xuống liều thấp nhất có thể. Và có thể ngưng điều trị sau 2 - 3 tháng. Tuy vậy, bệnh thường phải điều trị lại và kéo dài nhiều đợt.

Liều dùng cho trẻ em:

Trong điều trị bệnh cho trẻ em, thường ưu tiên dùng clorothiazid hơn vì thuốc này có nhiều dạng chia liều hơn hydrochlorothiazid.

Phù:

Trẻ từ 6 tháng đến 12 tuổi: Uống 1 - 2 mg/kg/ngày, uống 1 lần hoặc chia làm 2 lần.

Trẻ < 6 tháng tuổi: Có thể dùng tới 3 mg/kg/ngày chia 2 lần. Không vượt quá 37,5 mg/ngày ở trẻ ≤ 2 tuổi, hoặc không quá 100 mg/ngày ở trẻ từ 2 - 12 tuổi.

Tăng huyết áp:

Dùng liều ban đầu 1 mg/kg/ngày, uống 1 lần.

Không dùng dung dịch thuốc uống có chứa acid benzoic hoặc natri benzoat cho trẻ sơ sinh.

Tương tác thuốc

Khi dùng cùng các thuốc sau có thể tương tác với thuốc lợi tiểu thiazid: Rượu, barbiturat hoặc thuốc ngủ gây nghiện: Tăng tiêm nồng hạ huyết áp thể đứng.

Thuốc chống đái tháo đường (thuốc uống và insulin): Cần phải điều chỉnh liều do tăng glucose huyết.

Các thuốc hạ huyết áp khác: Tác dụng hiệp đồng hoặc tăng tiêm lực tụt huyết áp.

Corticosteroid, ACTH, salbutamol, carbenoxolon, amphotericin B hoặc reboxetin: Làm tăng mất điện giải, đặc biệt là giảm kali huyết.

Amin tăng huyết áp (thí dụ norepinephrin): Có thể làm giảm đáp ứng với amin tăng huyết áp, nhưng không đủ để ngăn cản sử dụng.

Thuốc giãn cơ (thí dụ tubocurarin): Có thể làm tăng đáp ứng với thuốc giãn cơ.

Lithi: Không nên dùng cùng với thuốc lợi tiểu, vì giảm thanh thải lithi ở thận và tăng độc tính của chất này.

Thuốc chống viêm không steroid: Có thể làm giảm tác dụng lợi tiểu, natri niệu và tác dụng hạ huyết áp của thiazid ở một số người bệnh. Vì vậy nếu dùng cùng, phải theo dõi để xem có đạt hiệu quả mong muốn về lợi tiểu không.

Quinidin: Dễ gây xoắn đinh, làm rung thất gây tử vong.

Thiazid làm giảm tác dụng của các thuốc chống đông máu, thuốc chữa bệnh gút.

Thiazid làm tăng tác dụng của thuốc gây mê, glycosid, vitamin D. Nhựa cholestyramin hoặc colestipol: Có tiềm năng gắn thuốc lợi tiểu thiazid, làm giảm sự hấp thu những thuốc này qua đường tiêu hóa. Hydrochlorothiazid và thiazid làm tăng độc tính của digitalis và tăng nguy cơ loạn nhịp với những thuốc kéo dài khoảng QT như astemizol, terfenatin, halofantrin, pimozid và sotalol.

Alopurinol, tetracycline: Độc tính tăng khi dùng cùng với thiazid. Thảo dược: Cam thảo gây giữ nước, natri, tăng măt kali. Nếu dùng hydrochlorothiazid để chữa tăng huyết áp, nên tránh dùng cùng đương quy vì đương quy có hoạt tính oestrogen (gây giữ nước) và đương quy có thể cũng gây nhạy cảm ánh sáng. Tránh dùng hydrochlorothiazid cùng ma hoàng, nhân sâm, yohimbe vì có thể làm cho tình trạng của bệnh tăng huyết áp trở nên xấu hơn.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc cần được bảo quản ở nơi mát, trong lọ kín, tránh ánh sáng. Thuốc biến màu, tức bị hỏng.

Quá liều và xử trí

Biểu hiện quá liều:

Biểu hiện chủ yếu là rối loạn nước và điện giải do bài niệu nhiều. Nếu đang dùng digitalis, giảm kali huyết làm tăng loạn nhịp tim.

Xử trí:

Rửa dạ dày khi mới dùng thuốc, dùng than hoạt.

Chống kiềm hóa máu: Dùng amoni clorid trừ khi người bệnh mắc bệnh gan.

Bù lại nhanh chóng lượng nước và điện giải đã mất.

Có thể thải tách phúc mạc để điều chỉnh cân bằng nước và điện giải. Trong trường hợp hạ huyết áp mà không đáp ứng với những can thiệp trên, dùng norepinephrin 4 mg/lít tiêm truyền tĩnh mạch chậm hoặc dopamin với liều ban đầu 5 microgam/kg/phút.

Thông tin qui chế

Hydrochlorothiazid 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

Diuren; Opeclozid; Thiazifar.

HYDROCORTISON

Tên chung quốc tế: Hydrocortisone.

Mã ATC: H02AB09, D07AA02, D07XA01, S01BA02, S01CB03, S02BA01, A01AC03, A07EA02, C05AA01.

Loại thuốc: Glucocorticoid, corticosteroid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Kem: 0,5%, 1%, 2,5%.

Gel: 0,5%, 1%.

Lotion: 0,25%, 0,5%, 1%, 2,5%.

Thuốc mỡ: 0,25%, 1%, 2,5%.

Dung dịch (dùng ngoài): 0,5%, 1%, 2,5%.

Viên nén (uống): 5 mg, 10 mg, 20 mg.

Hỗn dịch hydrocortison acetat để tiêm (trong khớp, trong bao hoạt dịch, mô mềm): 25 mg/ml và 50 mg/ml (tính theo acetat).

Dung dịch hydrocortison natri phosphat để tiêm bắp, tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm truyền tĩnh mạch: 50 mg/ml (tính theo hydrocortison).

Bột hydrocortison natri succinat để tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm truyền tĩnh mạch: 100 mg, 250 mg, 500 mg và 1 g (tính theo hydrocortison).

Thuốc được pha để tiêm bắp hay tĩnh mạch theo chỉ dẫn của nhà sản xuất và nếu cần để truyền tĩnh mạch, thì pha loãng tiếp đến nồng độ 0,1 - 1 mg/ml bằng dung dịch dextrose 5% hoặc natri clorid 0,9%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Hydrocortison là corticoid được tiết ra từ tuyến vỏ thượng thận, thuộc nhóm glucocorticoid có tác dụng chống viêm, chống dị ứng, chống ngứa và ức chế miễn dịch. Hydrocortison succinat, tan trong nước, được thủy phân nhanh thành hydrocortison hoạt tính nhờ esterase trong máu.

Dược động học

Hấp thu: Hydrocortison hấp thu tốt qua đường uống. Khi dùng đường tiêm tĩnh mạch dạng ester tan trong nước, thuốc nhanh chóng đạt nồng độ cao trong các dịch cơ thể. Dạng hỗn dịch tiêm bắp có tác dụng kéo dài hơn. Khi dùng tại chỗ như tại khoang hoạt dịch, kết mạc, da, đường hô hấp, thuốc cũng có thể hấp thu toàn thân. Khi dùng tại chỗ kéo dài hoặc băng kín hoặc dùng trên diện rộng hoặc vết thương hở, lượng thuốc hấp thu có thể đủ gây tác dụng toàn thân, kể cả ức chế trực dưới đồi - tuyến yên - thượng thận.

Phân bố: Sau khi hấp thu, khoảng 90% lượng thuốc gắn với protein huyết tương, chủ yếu với corticosteroid-binding globulin (CBG, một loại α_2 globulin được tổng hợp tại gan) và albumin. Chỉ phần thuốc ở dạng tự do có khả năng xâm nhập vào tế bào đích và gây ra tác dụng dược lý.

Chuyển hóa và thái trù: Nửa đời của hydrocortison khoảng 100 phút. Hydrocortison được chuyển hóa tại gan và hầu hết các mô trong cơ thể thành dạng hydro hóa và giáng hóa tetrahydrocortisol và tetrahydrocortisol. Các chất này được bài tiết qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng liên hợp glucuronid và một lượng nhỏ dưới dạng không biến đổi. Hydrocortison cũng qua nhau thai.

Chỉ định

Bôi tại chỗ (thuốc mỡ và kem): Chữa eczema cấp và mạn do nhiều nguyên nhân khác nhau, ngứa hậu môn - sinh dục.

Uống và tiêm:

Liệu pháp thay thế: Hydrocortison (hoặc cortison) thường là corticosteroid được lựa chọn để điều trị thay thế cho người bị suy vỏ thượng thận (suy vỏ thượng thận tiền phát và thứ phát, tăng sản thượng thận bẩm sinh hoặc hội chứng thượng thận sinh dục). Liệu pháp tiêm bắp hoặc tĩnh mạch thường dành cho người bệnh không uống được thuốc hoặc trong tình huống cấp cứu, khi cần phải có tác dụng nhanh, như ở người bị suy thượng thận cấp (do cơn Addison hoặc sau cắt bỏ tuyến thượng thận, do ngừng thuốc đột ngột liệu pháp corticosteroid hoặc do tuyến thượng thận không đáp ứng được với stress gia tăng ở các người bệnh đó) và ở một số trường hợp cấp cứu do dị ứng: trạng thái hen và sốc, đặc biệt sốc phản vệ. Để sử dụng tác dụng chống viêm hoặc ức chế miễn dịch (thí dụ trong điều trị lupus ban đỏ hệ thống, bệnh bạch cầu, u lympho bào ác tính...), các glucocorticoid tổng hợp có tác dụng mineralocorticoid tối thiểu được ưu chọn hơn.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với hydrocortison.

Người bệnh nhiễm khuẩn nặng (ngoại trừ sốc nhiễm khuẩn hoặc lao màng não), nhiễm virus, nhiễm nấm, lao da.

Người bệnh đang dùng vắc xin sống.

Thận trọng

Sử dụng thận trọng đối với người loét đường tiêu hóa, mới nỗi ruột, tăng huyết áp, suy tim, nhồi máu cơ tim, người mắc bệnh tuyến giáp, suy gan, suy thận, đái tháo đường, lao, đục thủy tinh thể, nhược cơ, người có nguy cơ loãng xương, động kinh.

Khi dùng liều cao, kéo dài hoặc dùng cho trẻ nhỏ, phải quan tâm đến nguy cơ ức chế trực dưới đồi - tuyến yên - thượng thận.

Khi dùng thuốc ngoài da, tránh tiếp xúc với kết mạc mắt, tránh dùng cho vết thương hở, không nên băng kín (trừ viêm da nặng).

Không nên dùng dạng thuốc bôi cho trẻ em dưới 2 tuổi trừ khi có chỉ định và giám sát của bác sĩ.

Khi dùng các chế phẩm có chứa corticosteroid cho mắt trong thời gian dài, cần lưu ý nguy cơ tăng áp lực nội nhãn và giảm thị lực.

Không bao giờ được dùng glucocorticoid trong nhiễm khuẩn đang tiến triển, trừ trường hợp đã dùng thuốc chống nhiễm khuẩn trước đó. Tuy nhiên, vẫn có nguy cơ làm tăng nhiễm khuẩn do bị ức chế miễn dịch khi dùng glucocorticoid.

Thời kỳ mang thai

Thứ trên động vật, glucocorticoid có tác dụng có hại trên thai. Tuy nhiên, các kết quả này không tương ứng ở người. Dù vậy, dùng thuốc kéo dài, liều cao sẽ gây nguy cơ ức chế vỏ thượng thận của thai. Dùng trước khi chuyển dạ, glucocorticoid có tác dụng bảo vệ chống lại hội chứng suy hô hấp rất nguy hiểm cho trẻ đê non. Điều trị hen cho người mang thai nên phối hợp glucocorticoid, vì bản thân hen là một nguy cơ lớn đối với thai. Đôi với người mang thai, không khuyến cáo sử dụng các chế phẩm dùng tại chỗ trên diện rộng, với lượng lớn hoặc dùng trong thời gian dài.

Thời kỳ cho con bú

Hydrocortison bài tiết qua sữa, gây nguy hại cho trẻ nhỏ, thậm chí ngay cả với liều bình thường.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Trong điều trị glucocorticoid dài ngày, ADR phổ biến nhất là trạng thái giả Cushing và chứng loãng xương ở các mức độ nặng nhẹ khác nhau. Ngược lại, ADR rất hiếm xảy ra với liệu pháp tiêm liều cao ngắn ngày.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tim mạch: Phì, tăng huyết áp.

Mắt: Đục thủy tinh thể, tăng nhãn áp.

Cơ xương: Loãng xương, teo cơ.

Nội tiết: Hội chứng giả Cushing ở các mức độ khác nhau, chậm lợn ở trẻ em; không đáp ứng thứ phát của vỏ thượng thận và tuyến yên, đặc biệt trong thời gian stress, như khi bị chấn thương, phẫu thuật hoặc bị bệnh, tăng cân.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Rối loạn tiêu hóa: Loét dạ dày tá tràng, chảy máu vết loét, loét ruột non.

Rối loạn tâm thần: Hung phấn quá độ, lú lẫn, trầm cảm khi ngừng thuốc.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Phản ứng ở da: Viêm da tiếp xúc, teo da, chậm lành sẹo.

Miễn dịch: Phản ứng miễn dịch, phản ứng dạng phản vệ kèm co thắt phế quản.

Nhiễm khuẩn do vi khuẩn "cơ hội" gây bệnh với độc lực thấp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Có thể giảm thiểu hội chứng giả Cushing và chứng loãng xương bằng cách chọn cẩn thận chế phẩm thuốc steroid, chương trình dùng thuốc cách một ngày hoặc ngắn quãng; liệu pháp phụ trợ có thể có hiệu quả trong điều trị loãng xương do steroid (calcii, vitamin D..).

Phải thường xuyên quan tâm đến nhiễm khuẩn do vi khuẩn "cơ hội". Nếu cần, phải dùng kháng sinh.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Đường dùng và liều lượng của hydrocortison và các dẫn chất tùy thuộc vào bệnh đang điều trị và đáp ứng của người bệnh. Liều

lượng cho trẻ bé và trẻ em phải dựa trên mức độ nặng nhẹ của bệnh và đáp ứng của người bệnh với thuốc hơn là chỉ dựa vào tuổi, thể trọng và diện tích cơ thể. Điều trị bằng đường tiêm chỉ nên dùng khi người bệnh không thể uống được hoặc các trường hợp cấp cứu. Sau khi đã đạt được đáp ứng mong muốn, nên giảm dần liều lượng đến liều thấp nhất để duy trì đáp ứng lâm sàng thỏa đáng. Khi dùng thuốc theo đường uống trong thời gian dài, nên cân nhắc chế độ liều cách nhau. Nếu dùng thuốc trong thời gian dài, khi ngừng thuốc phải ngừng dần dần.

Liều lượng:

Liệu pháp thay thế (uống):

Suy thượng thận tiên phát mạn, suy thượng thận thứ phát: Liều thông thường: 20 mg uống sáng sớm và 10 mg uống buổi chiều tối, để bắt chước nhịp sinh học 24 giờ trong cơ thể.

Tăng sản thượng thận bẩm sinh (hội chứng thượng thận - sinh dục): Liều uống thông thường: 0,6 mg/kg/ngày, chia thành 2 hoặc 3 liều, cùng với fluorocortisol acetate 0,05 - 0,2 mg/ngày.

Tình huống cấp cứu: Dùng thuốc tiêm hydrocortison tan trong nước như hydrocortison natri succinat, hydrocortison natri phosphat:

Con hen phế quản cấp: Liều thông thường tiêm tĩnh mạch từ 100 mg cho đến 500 mg hydrocortison, lặp lại 3 hoặc 4 lần trong 24 giờ, tùy theo mức độ nặng nhẹ của bệnh và đáp ứng của người bệnh.

Trẻ em cho tới 1 tuổi: 25 mg; 1 - 5 tuổi: 50 mg; 6 - 12 tuổi: 100 mg.

Truyền dịch và điện giải khi cần để điều chỉnh bất cứ rối loạn chuyển hóa nào.

Cũng có thể tiêm bắp hydrocortison, nhưng đáp ứng có vẻ chậm hơn tiêm tĩnh mạch.

Sốc nhiễm khuẩn: Liều rất cao ban đầu tiêm tĩnh mạch 1 g, nhưng lợi ích còn chưa rõ ràng. Khi sút huyết đến tính mạng, có thể tiêm 50 mg/kg ban đầu và tiêm lặp lại sau 4 giờ và/hoặc mỗi 24 giờ nếu cần. Liều pháp liều cao được tiếp tục đến khi tình trạng người bệnh ổn định và thường không nên tiếp tục dùng quá 48 - 72 giờ để tránh tăng natri huyết.

Sốc phản vệ: Bao giờ cũng phải tiêm adrenalin đầu tiên và sau đó có thể tiêm tĩnh mạch hydrocortison với liều 100 - 300 mg.

Suy thượng thận cấp: Liều đầu tiên 100 mg, lặp lại cách 8 giờ một lần. Liều này thường giảm dần trong 5 ngày để đạt liều duy trì 20 mg - 30 mg/24 giờ.

Tiêm trong khớp: Tiêm hydrocortison acetate với liều 5 - 50 mg phụ thuộc vào kích thước của khớp.

Bôi tại chỗ: Kem, thuốc mỡ hoặc thuốc xoa có nồng độ từ 0,1 - 2,5%; bôi 1 - 4 lần/ngày (bôi 1 lớp mỏng lên vùng bị bệnh).

Tương tác thuốc

Tránh kết hợp:

Amphotericin: Làm tăng nguy cơ giảm kali huyết.

Vắc xin sống: Do corticoid liều cao làm giảm đáp ứng miễn dịch đối với vắc xin.

Natalizumab:

Tăng tác dụng:

Khi dùng đồng thời corticoid với các thuốc lợi tiểu làm giảm kali như các thiazid, furosemid, càng tăng sự thiếu hụt kali.

Dùng đồng thời corticoid và các thuốc chống viêm không steroid sẽ làm tăng tỷ lệ chảy máu và loét dạ dày - tá tràng.

Giảm tác dụng:

Dùng đồng thời corticoid với các thuốc barbiturat, carbamazepin, phenytoin, primidon, rifampicin, corticoid bị tăng chuyển hóa và giảm tác dụng.

Corticosteroid làm thay đổi đáp ứng của người bệnh với các thuốc chống đông máu.

Corticosteroid làm tăng nhu cầu thuốc chống đái tháo đường và thuốc chống tăng huyết áp.

Corticosteroid có thể làm giảm nồng độ salicylat trong huyết thanh và làm giảm tác dụng của thuốc giãn cơ loại chống khử cực.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 20 - 25 °C, tránh ánh sáng.

Dung dịch đã pha từ thuốc bột được bảo quản ≤ 25 °C, tránh ánh sáng, chỉ dùng dung dịch trong suốt, không được dùng sau khi pha quá 3 ngày. Dung dịch và hỗn dịch hydrocortison không bền với nhiệt nên không được hấp tiệt trùng.

Quá liều và xử trí

Rất hiếm gặp quá liều gây nên ngộ độc cấp hoặc gây chết. Trong các trường hợp quá liều, không có thuốc đối kháng điển hình, chỉ điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng.

Tương kỵ

Các thuốc tiêm hydrocortison và ester đã được thông báo có tương kỵ với nhiều loại thuốc, nhưng tính tương hợp phụ thuộc vào nhiều yếu tố (thí dụ nồng độ thuốc, pH cuối cùng, nhiệt độ); cần tham khảo thêm tài liệu chuyên biệt để thêm thông tin.

Thông tin qui chế

Hydrocortison 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

Demasone aloe; Droxiderm; Enoti; Forsancort; Huhajo; Hydrocortisone - Teva; Hydrocortison-Richter; Hydromark 100; Lacticare-HC; Snerid Tab; Stacort; Sucotin Inj.

HYDROGEN PEROXID

Tên chung quốc tế: Hydrogen peroxide.

Mã ATC: A01AB02, D08AX01, S02AA06.

Loại thuốc: Thuốc tẩy uế, sát trùng.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch hydrogen peroxid (nước oxy già): 3, 6, 27 và 30%.

Gel hydrogen peroxid 1,5%.

Được lý và cơ chế tác dụng

Hydrogen peroxid là một chất oxy hóa, có tác dụng sát trùng, tẩy uế, làm sạch vết thương và khử mùi. Thuốc có hoạt tính kháng khuẩn yếu, kháng virus (kể cả HIV) và cầm máu nhẹ.

Tác dụng của hydrogen peroxid là do khi tiếp xúc với mô có chứa enzym catalase, hydrogen peroxid sẽ giải phóng ra oxygen mới sinh có tính oxy hóa mạnh, làm phá hủy một số vi sinh vật gây hại, tác dụng cơ học của sùi bọt đã loại bỏ mảnh vụn của mô và loại bỏ mủ để làm sạch vết thương. Giải phóng oxygen mới sinh và sùi bọt xảy ra nhanh hơn ở các vết thương, vùng da bị trầy sát, ở niêm mạc so với vùng da lành. Máu và mủ ở vết thương làm giảm tác dụng của hydrogen peroxid. Hoạt tính kháng khuẩn của hydrogen peroxid tương đối yếu và chậm, thuốc ngấm kém vào mô và vết thương. Tác dụng sùi bọt cơ học của thuốc làm sạch các mảnh vụn mô, có thể làm giảm số lượng vi khuẩn ở vết thương hơn là tác dụng kháng khuẩn của thuốc. Tuy nhiên, tác dụng này chỉ duy trì trong khoảng thời gian oxygen được giải phóng ngắn.

Dung dịch hydrogen peroxid đậm đặc có thể tẩy trắng tóc và làm tẩy vết thương mờ.

Chỉ định

Sát trùng, khử mùi (dung dịch 1,5 - 3%), Dùng tại chỗ:

Để làm sạch các vết thương nhỏ;

Súc miệng, bôi miệng để điều trị viêm miệng, viêm lợi cấp và khử mùi hôi của miệng: dùng không quá 7 ngày;

Lấy ráy tai;

Tẩy uế, tẩy trùng kính sát trùng, dụng cụ nội soi, thiết bị thẩm phân (dùng dung dịch 6%).

Chống chỉ định

Không được tiêm hoặc nhô hydrogen peroxid vào những khoang kín của cơ thể.

Không dùng các chế phẩm có nồng độ đậm đặc (từ 35% trở lên) cho bất cứ mục đích điều trị nào.

Thận trọng

Không nên sử dụng hydrogen peroxid để rửa hoặc súc miệng trong thời gian dài. Không dùng quá 7 ngày nếu không có chỉ định của thầy thuốc.

Các dung dịch hydrogen peroxid đậm đặc (27 và 30%) được sử dụng để pha những dung dịch loãng hơn. Không được bôi lên mô các dạng chưa pha loãng.

Không nên sử dụng hydrogen peroxid cho những vết thương đang lành vì gây tổn thương mô.

Với những dung dịch hydrogen peroxid đậm đặc (20 - 30%) nên sử dụng thận trọng vì chúng kích ứng mạnh da và niêm mạc.

Thận trọng khi sử dụng hydrogen peroxid để thụt rửa đại tràng vì đã thấy tắc mạch do khí, vỡ đại tràng hoặc viêm ruột hoại tử. Cũng đã thấy tổn thương tại chỗ niêm mạc đại - trực tràng khi dùng dung dịch hydrogen peroxid 3% để thụt tháo và do hydrogen peroxid còn dư lại sau khi sát trùng dụng cụ nội soi trực tràng.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Dung dịch hydrogen peroxid đậm đặc có thể gây tổn thương mô.

Dung dịch hydrogen peroxid có thể gây kích ứng, “b榜” da và niêm mạc.

Khi sử dụng nhắc lại nhiều lần, đặc biệt trong thời gian dài làm thuốc súc miệng hoặc rửa miệng, hydrogen peroxid có thể gây phì đại nhú lưỡi (có thể hồi phục được).

Sẽ nguy hiểm khi tiêm hoặc nhô hydrogen peroxid vào những khoang kín của cơ thể, do oxy giải phóng ra không có đường thoát.

Thụt đại tràng bằng dung dịch hydrogen peroxid đã gây ra tắc mạch do khí, vỡ đại tràng, viêm trực tràng, viêm loét đại tràng và hoại tử ruột.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc dùng ngoài. Không được tiêm hoặc uống. Để làm sạch vết thương hoặc vết loét, thường dùng dung dịch hydrogen peroxid 1,5 - 3% hoặc gel hydrogen peroxid 1,5%, dùng tại chỗ.

Để súc miệng hoặc khử mùi của miệng trong điều trị viêm miệng cấp, dùng dung dịch hydrogen peroxid 1,5 - 3%. Thường pha loãng 15 ml dung dịch hydrogen peroxid 6% với một nửa cốc nước ấm, súc miệng về phía tổn thương khoảng 10 ml dung dịch, ít nhất 1 phút trước khi nhô ra. Có thể súc miệng tới 4 lần mỗi ngày (sau khi ăn và lúc đi ngủ).

Để làm sạch những vết thương nhỏ ở miệng hoặc lợi: Dùng một lượng nhỏ gel hydrogen peroxid 1,5% bôi vào vùng bị bệnh, để yên ít nhất một phút, sau đó khạc nhô ra. Thường bôi 4 lần một ngày, bôi hàng ngày.

Dung dịch hydrogen peroxid nhỏ tai để lấy ráy tai, thường pha loãng 1 phần dung dịch hydrogen peroxid 6% với 3 phần nước trước khi dùng.

Trẻ nhỏ dưới 12 tuổi phải dùng dưới sự giám sát của người lớn.

Để làm sạch thấu kính áp tròng, thường dùng dung dịch hydrogen peroxid 3%. Tuy nhiên để tránh kích ứng giác mạc, cần bắt buộc bằng natri pyruvat, catalase hoặc natri thiosulfat, hoặc bằng chất xúc tác platin trước khi sử dụng.

Để tẩy trùng dụng cụ nội soi, thường ngâm dụng cụ đó trong 30 phút với dung dịch hydrogen peroxid 6%. Tuy nhiên, phần hydrogen peroxid còn dư có thể gây kích ứng niêm mạc cho người, do đó, trước khi sử dụng, cần phải rửa sạch thật kỹ. Cần chú ý là hydrogen peroxid làm hỏng bề mặt cao su, plastic, mạ nickel - bạc, crom và ít tác dụng đối với enterovirus và mycobacteria.

Độ ổn định và bảo quản

Dung dịch hydrogen peroxid bị giảm chất lượng khi để lâu hoặc lắc nhiều lần. Tiếp xúc với ánh sáng hoặc tiếp xúc với nhiều chất oxy hóa hoặc chất khử sẽ tăng nhanh phân hủy.

Dung dịch hydrogen peroxid cần bảo quản trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, ở 15 - 30 °C. Đèn đam bảo ổn định tốt, bề mặt bên trong của đồ đựng dung dịch hydrogen peroxid có càng ít vết nhám càng tốt vì vết nhám thúc đẩy sự phân hủy dung dịch hydrogen peroxid. Không nên giữ dung dịch trong thời gian dài. Các dung dịch hydrogen peroxid không có chất ổn định phải để ở nhiệt độ dưới 15 °C, tránh ánh sáng.

Dung dịch hydrogen peroxid 30% được chứa trong những đồ đựng không đóng đầy và có một lỗ thoát nhỏ trên nắp, bảo quản ở nhiệt độ 8 - 15 °C, tránh ánh sáng.

Tương ky

Không để dung dịch hydrogen peroxid tiếp xúc với những chất oxy hóa hoặc chất khử vì tương ky hóa học và dẫn đến phân hủy.

Quá liều và xử trí

Nuốt phải một lượng nhỏ hydrogen peroxid 3% thường chỉ gây rối loạn tiêu hóa nhẹ. Uống phải dung dịch 10% hoặc cao hơn hoặc một lượng lớn dung dịch 3% có thể thấy tai biến, thậm chí tử vong. Kích ứng đường tiêu hóa như nôn, buồn nôn, sùi bọt mép, nôn ra máu có thể xuất hiện. Mụn nước hoặc bong niêm mạc thường xuất hiện với dung dịch 30% hoặc cao hơn. Sự giải phóng một khối lượng lớn oxygen ở dạ dày có thể gây đau dạ dày, đầy bụng, ợ hơi. Ngừng thở, hôn mê, co giật, lú lẫn, xanh tím, ngủ lịm, thở rít, ngừng hô hấp, tuần hoàn đã được báo cáo. Tắc mạch do khí đặc biệt nguy hiểm khi dùng dung dịch đậm đặc. Tốn thương thần kinh ở trẻ em và người lớn có thể xảy ra ngay lập tức và gây tử vong sau khi uống dung dịch 35%. Bởi ngoài da dung dịch đậm đặc cũng có thể gây mụn nước, ban đỏ, hoại tử từng vùng trên da và ban xuất huyết. Nồng độ trên 10% có thể gây loét hoặc thủng giác mạc khi để tiếp xúc với mắt.

Cần lưu ý dung dịch hydrogen peroxid chỉ dùng ngoài, không được tiêm hoặc đưa vào các khoang kín của cơ thể. Các dung dịch đậm đặc được dùng để pha thành dung dịch loãng hơn, không bôi trực tiếp dung dịch chưa pha loãng vào mô. Không dùng dung dịch hydrogen peroxid dài ngày.

HYDROXYCARBAMID

Tên chung quốc tế: Hydroxycarbamide (Hydroxyurea).

Mã ATC: L01XX05

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, loại thuốc chống chuyển hóa.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 1 000 mg.

Viên nang 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Hydroxycarbamide là một dẫn chất của urê đầu tiên được sử dụng trên lâm sàng làm thuốc chữa ung thư.

Hydroxycarbamide ức chế tổng hợp DNA, nhưng không ảnh hưởng đến sự tổng hợp ARN và protein. Cơ chế chủ yếu là

hydroxycarbamide ức chế sự kết hợp của thymidin vào DNA. Ngoài ra, thuốc còn trực tiếp gây hư hại DNA. Hydroxycarbamide phá hủy gốc tự do tyrosyl. Gốc này là trung tâm xúc tác của ribonucleosid diphosphat reductase, một enzym xúc tác chuyển ribonucleotid thành deoxyribonucleotid; sự chuyển này bị ức chế nên làm giảm sự tổng hợp DNA. Hydroxycarbamide ức chế đặc hiệu ở pha S của chu kỳ tế bào, làm ngừng tiến triển ở chỗ giáp giới giữa pha G₁ và pha S, nên ức chế sự tổng hợp DNA.

Tác dụng độc cho tế bào của hydroxycarbamide chỉ giới hạn ở các mô có tốc độ tăng sinh cao và có tác dụng rõ rệt nhất ở những tế bào đang tổng hợp mạnh DNA.

Hydroxycarbamide có thể kích thích sản xuất và làm tăng nồng độ hemoglobin bào thai (Hb F) và như vậy, có tiềm năng làm giảm hồng cầu hình liềm, làm giảm các cơn đau tắc mạch là đặc trưng của thiếu máu té bào hình liềm. Hồng cầu này hình thành là do polyme hóa deoxyhemoglobin S (deoxyHb S) vào gel nhớt của protein kết tụ, nhưng bị Hb F ngăn cản quá trình polyme hóa này. Thuốc không chữa khỏi bệnh thiếu máu hồng cầu liềm và cũng không có vai trò nào trong điều trị cơn đau đang tiến triển, mà chỉ có tác dụng phòng cơn đau. Thuốc dùng lâu dài có khả năng gây ung thư (thí dụ bệnh bạch cầu).

Hydroxycarbamide còn được dùng hỗ trợ điều trị bệnh tăng hồng cầu vô căn, kết hợp với trích lấy máu tĩnh mạch gián đoạn, do thuốc có tác dụng ức chế tuy xương, làm giảm sản xuất thừa tiểu cầu và hồng cầu. Khi ngừng thuốc, bệnh lại trở lại; và dùng lâu dài, có nguy cơ gây ung thư.

Hydroxycarbamide cũng có tác dụng chống virus. Do thuốc ức chế ribonucleotid reductase của tế bào và làm giảm lượng deoxynucleotid trong tế bào, nên thuốc ức chế tổng hợp DNA của virus HIV-1 ở tế bào lympho máu ngoại vi. Như vậy, góp phần ngăn cản sao chép của HIV-1. Phối hợp hydroxycarbamide với didanosin có tác dụng hiệp đồng ức chế HIV-1.

Dược động học

Hydroxycarbamide hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa sau khi uống (trên 80%). Chưa có thông báo về ảnh hưởng của thức ăn đối với hấp thu hydroxycarbamide. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 1 - 4 giờ. Nồng độ trong máu giảm nhanh và không tích lũy khi dùng lại. Do đó, nồng độ đỉnh trong máu sẽ cao, nếu dùng liều lớn và dùng 1 lần trong ngày hơn là chia nhỏ liều. Khi tăng liều, nồng độ đỉnh trong huyết tương và diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian cũng tăng, nhưng không theo tỷ lệ thuận. Hydroxycarbamide phân bố nhanh khắp cơ thể, tập trung nhiều hơn ở bạch cầu và hồng cầu. Thể tích phân bố bằng khoảng thể tích nước trong cơ thể. Hydroxycarbamide qua được hàng rào máu - não. Nồng độ đỉnh trong dịch não tuy đạt được trong vòng 3 giờ sau khi uống. Thuốc phân bố vào dịch cổ trướng, nồng độ thuốc trong dịch cổ trướng thấp hơn trong huyết tương 2 - 7,5 lần. Thuốc cũng bài tiết vào được sữa mẹ.

Khoảng trên 50% hydroxycarbamide bị chuyển hóa ở gan. Một phần nhỏ bị urease, một enzym của vi khuẩn đường ruột, chuyển hóa thành acid acetohydroxamic.

Dùng hydroxycarbamide có ¹⁴C cho thấy, khoảng 50% liều uống bị thoái giáng ở gan thành CO₂ thải trừ qua đường hô hấp và urê thải trừ qua thận. Phần còn lại được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng thuốc không bị chuyển hóa. Lượng thải trừ qua nước tiểu là 62% sau 8 giờ và 80% sau 12 giờ. Sự thải trừ của hydroxycarbamide có thể thay đổi ở người bị suy gan hoặc suy thận.

Chỉ định

Các dạng ung thư như bệnh bạch cầu mạn dòng tùy kháng thuốc, ung thư biểu mô vảy vùng đầu - cổ (phối hợp với xạ trị), bệnh bạch cầu mạn dòng tùy không thể ghép tùy tự thân. Các loại u hắc tố, ung thư cổ tử cung, ung thư vú.

Thiếu máu hồng cầu hình liềm; bệnh tăng hồng cầu vô căn.

Điều trị hỗ trợ nhiễm HIV.

Bệnh vẩy nến; hội chứng tăng tế bào ura eosin không đáp ứng với corticosteroid.

Chống chỉ định

Người bệnh suy tủy nặng, bạch cầu dưới $2\ 500/\text{mm}^3$, tiểu cầu dưới $100\ 000/\text{mm}^3$, thiếu máu nặng.

Người bệnh mẫn cảm với thuốc hoặc với các thành phần có trong thuốc. Phụ nữ mang thai.

Thận trọng

Hydroxycarbamid có độc tính cao, chỉ số điều trị thấp, nếu không có độc tính thì không có đáp ứng điều trị. Dùng liều $40\ \text{mg}/\text{kg}$ mỗi ngày, $2/3$ người bệnh có độc tính; nếu liều gấp đôi, 100% có độc tính. Cần thông báo cho người bệnh về các độc tính có thể xảy ra. Cần phải có thầy 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. Người thao tác với thuốc, nhất là khi phải mở nang thuốc ra hoặc phải bẻ viên thuốc để chia liều, phải đeo găng tay, đeo khẩu trang, đội mũ; tránh thuốc tiếp xúc với da và niêm mạc; không được để thuốc vương vãi ra vùng thao tác, nếu thuốc vương vãi, phải lau sạch ngay bằng khăn ẩm, rồi bỏ vào túi chất đèo để đem đốt. Phải để xa tầm với của trẻ em.

Thận trọng với người già đây đã dùng thuốc chữa ung thư gây độc tế bào hoặc dùng liệu pháp tia xạ, vì tai biến hay xảy ra hơn và nặng hơn.

Thuốc gây suy tủy xương, vì vậy, phải theo dõi các thông số huyết học, đặc biệt là bạch cầu, tiểu cầu, hàm lượng hemoglobin, trước khi điều trị và định kỳ trong khi điều trị. Lúc đầu 1 tuần 1 lần. Khi thấy các thông số huyết học ổn định, thi 2 tuần 1 lần, rồi 1 tháng 1 lần. Nếu suy tủy nặng, phải ngừng thuốc.

Người bệnh dùng hydroxycarbamid điều trị bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm hoặc tăng hồng cầu vô căn cần được cho biết là: Hydroxycarbamid không phải chữa khỏi bệnh, mà chỉ có lợi chừng nào người bệnh còn duy trì sử dụng thuốc theo đúng chỉ định và chấp nhận các tai biến.

Tăng đại hồng cầu do hydroxycarbamid có thể là do thiếu hụt acid folic, cần dùng acid folic để dự phòng.

Cần phải thận trọng khi dùng hydroxycarbamid cho người bị suy thận, suy gan nặng, vì có thể gây ra ảo giác về thị giác và thính giác và độc mạnh về huyết học; vì vậy, cần theo dõi chức năng gan thận trước khi dùng thuốc và trong quá trình dùng thuốc. Nên kiểm tra nồng độ acid uric và uống nhiều nước trong quá trình điều trị.

Đã thấy hydroxycarbamid gây biến chứng, gây ung thư, gây bệnh bạch cầu ở động vật thí nghiệm. Hydroxycarbamid làm cho chuột cống trắng đực teo tinh hoàn, giảm sinh tinh trùng, giảm khả năng làm cho chuột cái có thai; khi dùng liều $60\ \text{mg}/\text{kg}/\text{ngày}$, tinh trùng và cấu trúc nhiễm sắc thể có hình thái bất thường.

Điều trị bằng hydroxycarbamid gây ra những tổn thương ban đỏ rải rác ở da. Những tổn thương này thường xảy ra sau vài năm điều trị và thường là lành tính. Tuy nhiên, có thể mất vài tháng để điều trị những tổn thương trong những trường hợp cần ngừng thuốc để điều trị. Thuốc cũng có thể gây ra các loét ở chân gây đau, có thể phải ngừng điều trị.

Bệnh nhân nhiễm HIV được điều trị với hydroxycarbamid và các thuốc kháng virus dễ xảy ra hơn các biến chứng gây tử vong như viêm tụy, nhiễm độc gan, suy gan và triệu chứng viêm thận ngoại vi nặng.

Thời kỳ mang thai

Hydroxycarbamid đi qua được hàng rào nhau thai gây độc cho thai, gây quái thai và gây đột biến ở chuột cống trắng và thỏ, nếu dùng liều cao.

Cho đến nay, chưa thấy có báo cáo gây quái thai ở người. Tuy nhiên, do độc tính cao, không dùng hydroxycarbamid cho người 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. Người ở tuổi sinh đẻ, phải dùng biện pháp tránh thai.

Thời kỳ cho con bú

Hydroxycarbamid bài tiết vào được sữa mẹ, thuốc gây tai biến nặng cho trẻ; vì vậy, không được dùng thuốc khi nuôi con bú. Nếu mẹ sử dụng thuốc thì không được cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Máu: Suy tụy, giảm bạch cầu (rất thường gặp), giảm tiểu cầu (ít gặp hơn). Hồng cầu không lò giống như trong thiếu máu ác tính, nhưng không phải do thiếu vitamin B_{12} hoặc acid folic và không nhất thiết kèm theo thiếu máu, thường thấy trong thời kỳ bắt đầu dùng thuốc; tiểu huyết và giảm sắt trong huyết tương đã được thông báo. Nếu kết hợp liệu pháp tia xạ, tai biến tăng.

Tiêu hoá: Viêm miệng, buồn nôn, nôn, chán ăn, táo bón hoặc ỉa chảy. Da: Các phản ứng ở da.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Da: Ban da, sần, ngứa, tăng sắc tố da, móng tay nhiễm melanin; da khô, loét da, đau, khi dùng thuốc lâu dài. Tai biến tăng nếu dùng thêm liệu pháp tia xạ.

Tiêu hoá: Loét niêm mạc miệng, loét biểu mô đường tiêu hoá, viêm tụy, viêm dạ dày. Chán ăn, tiêu chảy, nôn, táo bón.

Thần kinh: Nhức đầu, chóng mặt, hoa mắt, mất định hướng, ảo giác, co giật, sốt, ớn lạnh, người khó chịu, suy nhược. Liều cao gây buồn ngủ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Tiết niệu: Khó tiêu tiện, chức năng ống thận giảm tạm thời, tăng acid uric huyết, sỏi acid uric niệu, tăng urê huyết và creatinin. Phù lòng bàn tay, bàn chân.

Gan: Tăng transaminase, tăng bilirubin huyết, nhiễm độc gan.

Da: Rụng tóc, hoại tử da, teo móng, ban đỏ ngoại vi, ung thư da, viêm mạch ở da có loét, ban tím da.

Hô hấp: Phản ứng phổi cấp; xơ phổi, phù phổi, khó thở.

Tụy: Viêm tụy dẫn đến tử vong đã được báo cáo (2 người bệnh), nhưng do đã phối hợp với thuốc điều trị HIV là didanosin, stavudin, indinavir.

Tim mạch: Phù.

Cơ xương: Đau thần kinh ngoại vi, yếu mệt.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu có suy tủy, ngừng thuốc nếu bạch cầu dưới $2\ 500/\text{mm}^3$, tiểu cầu dưới $100\ 000/\text{mm}^3$ hoặc thiếu máu nặng. Nếu điều trị thiếu máu hồng cầu hình liềm thì ngừng thuốc khi bạch cầu dưới $2\ 000/\text{mm}^3$, tiểu cầu dưới $80\ 000/\text{mm}^3$, hemoglobin dưới $4,5\ \text{g}/\text{dl}$ hoặc hồng cầu lười dưới $80\ 000/\text{mm}^3$ kèm hemoglobin dưới $9\ \text{g}/\text{dl}$. Thường khi ngừng thuốc, các thông số huyết học phục hồi nhanh; sau đó 3 ngày, có thể dùng lại thuốc, nhưng với liều thấp hơn. Nếu kết hợp dùng hydroxycarbamid với liệu pháp tia xạ mà huyết cầu giảm nặng, cũng có thể phải ngừng liệu pháp tia xạ.

Nếu bị chứng nguyên hồng cầu không lò, có thể dùng acid folic, vitamin B_{12} , phỏng khi kết hợp bị thiếu hụt các vitamin này.

Thiếu máu nặng, phải truyền máu, hoặc truyền loại huyết cầu bị giảm nặng (bạch cầu, tiểu cầu).

Các rối loạn tiêu hoá, thường người bệnh chịu được. Nhưng nếu quá nặng, cũng phải ngừng thuốc.

Nếu bị tai biến cho hệ tiêu niệu, cần bù nhiều nước để tăng bài niệu.

Liều lượng và cách dùng

Liều hydroxycarbamid phải tùy theo từng người bệnh, dựa vào khối lượng cơ thể và tình trạng béo bệu hoặc giữ nước của người bệnh.

Các loại u ác tính

Các loại u ác tính: Liều uống là 80 mg/kg, 3 ngày 1 lần; hoặc 20 - 30 mg/kg mỗi ngày 1 lần.

Ung thư vùng đầu và cổ: Thường kết hợp với liệu pháp tia xạ, liệu hydroxycarbamid là 80 mg/kg, 3 ngày 1 lần. Phải uống hydroxycarbamid trước khi bắt đầu liệu pháp tia xạ ít nhất 7 ngày. Sau đó, vẫn dùng trong quá trình chiếu xạ và sau khi ngừng chiếu xạ, nhưng phải theo dõi chặt chẽ, và không có tai biến nặng.

Bệnh bạch cầu mạn dòng tủy không đáp ứng với thuốc khác: Uống liệu 20 - 30 mg/kg, mỗi ngày 1 lần. Nếu thuốc có tác dụng rõ ràng sau 6 tuần, liệu pháp có thể kéo dài mãi, vô thời hạn. Phải ngừng điều trị khi số lượng bạch cầu sụt xuống còn dưới $2\ 500/\text{mm}^3$, hoặc tiểu cầu dưới $100\ 000/\text{mm}^3$. Chỉ bắt đầu điều trị lại, khi số lượng bạch cầu và tiểu cầu trở lại gần bình thường.

Người cao tuổi thường nhạy với thuốc, nên phải giảm liều.

Lách to do bệnh bạch cầu mạn dòng tủy: 5 - 15 mg/kg trong 24 giờ.

Thiểu máu hồng cầu hình liềm

Để làm giảm các cơn đau từ vừa đến nặng lặp đi lặp lại ở người lớn, uống liệu 15 mg/kg, mỗi ngày 1 lần, dựa vào khối lượng thực hoặc khối lượng lý tưởng của cơ thể (tùy theo cái nào nhỏ hơn). Cứ 2 tuần 1 lần, điều chỉnh liều tùy theo số lượng huyết cầu của người bệnh. Nếu công thức huyết cầu trong phạm vi chấp nhận được (bạch cầu trung tính ít nhất $2\ 500/\text{mm}^3$; tiểu cầu ít nhất $95\ 000/\text{mm}^3$; nồng độ hemoglobin trên $5,3\ \text{g/dl}$; và số hồng cầu lười ít nhất $95\ 000/\text{mm}^3$ nếu nồng độ hemoglobin dưới $9\ \text{g/dl}$), liệu hydroxycarbamid có thể tăng thêm 5 mg/kg mỗi ngày, cứ 12 tuần tăng 1 lần, cho đến liều tối đa dung nạp được là 35 mg/kg mỗi ngày. Liều tối đa dung nạp được là liều dùng hàng ngày cao nhất không gây độc cho máu trong 24 tuần điều trị liên tiếp. Gọi là độc cho máu, nếu bạch cầu trung tính dưới $2\ 000/\text{mm}^3$; tiểu cầu dưới $80\ 000/\text{mm}^3$; nồng độ hemoglobin dưới $4,5\ \text{g/dl}$ và hồng cầu lười dưới $80\ 000/\text{mm}^3$ nếu nồng độ hemoglobin dưới $9\ \text{g/dl}$.

Nếu các huyết cầu trong phạm vi từ chấp nhận được đến độc, không được tăng liều. Nếu các huyết cầu ở mức độc, phải ngừng hydroxycarbamid cho đến khi phục hồi được các thông số huyết học. Khi đó, có thể dùng lại thuốc, nhưng liều phải giảm đi 2,5 mg/kg mỗi ngày so với liều vừa gây ra độc. Từ đó, cứ sau 12 tuần, liệu hydroxycarbamid lại có thể tăng hoặc giảm 2,5 mg/kg mỗi ngày. Nhưng dù tăng cũng không được quá 35 mg/kg mỗi ngày.

Nghiên cứu ở nhiều trung tâm điều trị thiếu máu hồng cầu hình liềm bằng hydroxycarbamid, liều khởi đầu là 15 mg/kg, mỗi ngày 1 lần. Sau đó, cứ 12 tuần một lần, lại tăng 5 mg/kg mỗi ngày, cho đến liều tối đa 35 mg/kg mỗi ngày, nếu người bệnh dung nạp được. Kết quả cho thấy, liều trung bình khi kết thúc nghiên cứu là 20 mg/kg mỗi ngày, còn liều tối đa trung bình dung nạp được là 17,5 mg/kg mỗi ngày. Kết quả sơ bộ cho thấy, không cần dùng đến liều tối đa dung nạp được, cũng có thể đạt được lợi ích điều trị.

Liều cho trẻ em: Hiện chưa xác định được liều dùng cho trẻ em, có thể dùng liều ban đầu 10 - 20 mg/kg, một lần mỗi ngày cho trẻ từ 1 đến 18 tuổi, sau đó điều chỉnh tăng dần 5 mg/kg/ngày từ 2 - 6 tháng cho tới liều tối đa là 30 mg/kg/ngày.

Bệnh tăng hồng cầu vô căn

Liều khởi đầu 15 - 20 mg/kg, mỗi ngày 1 lần. Có thể cần thiết phải bổ sung trích máu tĩnh mạch để kiểm soát được hematocrit. Đáp ứng với hydroxycarbamid giữa các người bệnh thay đổi nhiều, nên liều phải thay đổi tùy theo hematocrit (thường dưới 45 - 50%) và độc tính trên máu của người bệnh. Thông thường, người bệnh đáp ứng với liều 500 - 1 000 mg mỗi ngày. Một số người bệnh đáp ứng với liều thấp hơn, chỉ 1,5 - 2,0 g một tuần, cùng với thỉnh thoảng trích máu tĩnh mạch, nhưng lại có người bệnh cần dùng đến liều mỗi ngày 1,5 - 2,0 g hoặc hơn.

Liều cho người suy thận, suy gan chưa được xác định đầy đủ. Dùng liều bình thường, nhưng phải theo dõi chặt chẽ các thông số huyết học. Nếu cần, phải giảm liều.

Giảm liều ban đầu còn 50% nếu eGFR thấp hơn $60\ \text{ml/phút}/1,73\ \text{m}^2$. Tránh dùng thuốc nếu eGFR thấp hơn $30\ \text{ml/phút}/1,73\ \text{m}^2$.

Có thể cần giảm liều hydroxycarbamid cho người cao tuổi.

Bệnh nhân suy gan: Chưa có hướng dẫn giảm liều.

Hỗ trợ điều trị HIV: 1 000 - 1 500 mg/ngày, uống 1 lần hoặc chia nhiều lần.

Tương tác thuốc

Khi phối hợp hydroxycarbamid với các thuốc khác cũng gây ức chế tủy xương hoặc phối hợp với xạ trị, rất dễ xảy ra suy tủy, làm tăng nguy cơ giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu và các tai biến khác.

Hydroxycarbamid làm tăng nồng độ acid uric trong máu. Vì vậy, người bệnh đã bị tăng acid uric trong máu đang dùng thuốc tăng thải trừ acid uric niệu, nếu dùng hydroxycarbamid, có thể phải tăng liều dùng thuốc thải trừ acid uric.

Tránh sử dụng đồng thời hydroxycarbamid với một trong các thành phần sau: Natalizumab, vắc xin sống, do hydroxycarbamid làm tăng tác dụng của chúng.

Nồng độ và tác dụng của hydroxycarbamid có thể tăng bởi: Didanosin, trastuzumab, denosumab.

Nồng độ và tác dụng của hydroxycarbamid có thể giảm bởi: Echinacea. Hydroxycarbamid có thể giảm tác dụng của vắc xin (mất hoạt tính).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ $15\text{ - }30\ ^\circ\text{C}$, tránh ẩm và tránh ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Khi dùng liều cao và kéo dài, thường gây ra rất nhiều tai biến đã nêu trong mục tác dụng không mong muốn, nhưng mức độ nặng hơn, đặc biệt là độc tính trên máu. Ngoài ra, còn gặp đau, ban tím da, phù bàn tay, bàn chân kèm theo bong da chân, bàn tay. Xử trí bằng cách ngừng thuốc, thực hiện các biện pháp chăm sóc, hỗ trợ chung và điều trị triệu chứng. Nếu suy tủy nặng, phải truyền khôi phục hồng cầu hoặc khôi tiểu cầu.

Thông tin quy chế

Hydroxycarbamid 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.

HYDROXYZIN (HYDROCLORID VÀ PAMOAT)

Tên chung quốc tế: Hydroxyzine (hydrochloride and pamoate).

Mã ATC: N05BB01

Loại thuốc: Kháng histamin, chống nôn, chống ngứa, làm dịu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thường dùng dưới dạng muối hydroclorid và pamoat.

Hàm lượng hydroxyzin được tính theo hydroxyzin hydroclorid.

100 mg hydroxyzin hydroclorid tương ứng với 170 mg hydroxyzin pamoat.

Viên nang: 25 mg, 50 mg, 100 mg.

Hỗn dịch: 25 mg/5 ml.

Sirô: 10 mg/5 ml.

Viên nén: 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg.

Thuốc tiêm: 25 mg/ml, 50 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Hydroxyzin là một chất đối kháng histamin cạnh tranh trên thụ thể H₁. Ngoài các tác dụng kháng histamin, thuốc có tác dụng ức chế

hệ TKTW, kháng cholinergic (kháng acetylcholin), chống co thắt, và gây tê tại chỗ. Thuốc còn có tác dụng làm dịu và chống nôn. Thuốc gây ức chế hô hấp, đặc biệt ở trẻ nhỏ. Tác dụng làm dịu và an thần của hydroxyzin được coi chủ yếu là do làm giảm hoạt động của hệ thống TKTW dưới vỏ não. Thuốc không có tác dụng ức chế vỏ não. Cơ chế tác dụng chống nôn và chống say tàu xe của hydroxyzin chưa rõ, nhưng ít nhất một phần, do tác dụng kháng cholinergic trung ương và tác dụng ức chế TKTW. Hiệu quả dùng hydroxyzin dài hạn (thí dụ trên 4 tháng) làm thuốc giải lo âu chưa được xác định. Đa số các nhà lâm sàng cho rằng các benzodiazepin hiệu quả hơn hydroxyzin trong điều trị chứng lo âu. Giống các thuốc tác động lên TKTW, hydroxyzin có tác dụng giảm đau do tác dụng an thần. Hydroxyzin cũng có tác dụng giãn cơ xương.

Hydroxyzin có tác dụng làm giảm nhẹ tiết dịch tiêu hóa, tác dụng chống co thắt của thuốc đối kháng với cơ chế gây co thắt của các chất như acetylcholin, histamin, serotonin.

Dược động học

Hydroxyzin được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa sau khi uống. Thuốc có tác dụng sau khi uống 15 - 30 phút và xuất hiện nhanh hơn khi tiêm, kéo dài 4 - 6 giờ sau khi dùng một liều đơn. Hydroxyzin ức chế tới 4 ngày đối với phản ứng viêm (nổi mày đay, phản ứng ban đỏ) và ngứa sau khi thử phản ứng tiêm trong da với các dị nguyên và histamin.

Nửa đời thải trừ khoảng 20 giờ ở người lớn, 29 giờ ở người cao tuổi và 37 giờ ở người suy gan.

Sau khi dùng hydroxyzin, thuốc được phân bố rộng rãi đến hầu hết các mô và dịch trong cơ thể và đạt nồng độ cao nhất ở gan, phổi, lách, thận, mô mỡ. Hiện chưa biết thuốc có phân bố vào sữa hay nhau thai hay không.

Quá trình chuyển hóa chính xác của thuốc chưa được biết rõ, thuốc đường như chuyển hóa hoàn toàn và chủ yếu ở gan. Hydroxyzin và các chất chuyển hóa thải trừ qua phân thông qua mật. Chất chuyển hóa acid carboxylic của hydroxyzin là cetirizin, một kháng histamin tác dụng kéo dài.

Chỉ định

Chóng ngứa.

Chóng nôn.

Dùng trong các trường hợp lo âu, thuốc an thần trước và sau phẫu thuật.

Kiểm soát trạng thái kích động trong hội chứng cai rượu cấp.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với hydroxyzin hay bất cứ thành phần nào khác của chế phẩm; người mang thai và người cho con bú.

Không được tiêm tĩnh mạch, động mạch hoặc dưới da.

Thận trọng

Không tiêm dưới da, tiêm động mạch hay tĩnh mạch vì có thể xảy ra huyêt khối hay hoại thư ngón chân, tay. Thoát mạch có thể gây áp xe vô khuẩn và cứng mô rõ rệt. Thận trọng với người bệnh glôcôm góc hẹp, phì đại tuyến tiền liệt, tắc nghẽn cổ bàng quang, hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

Tác dụng kháng cholinergic không được dung nạp tốt ở người cao tuổi. Dùng hydroxyzin chống ngứa trong một thời gian ngắn, nhưng không nên dùng như là một thuốc làm dịu ở người cao tuổi. Giảm liều ở những người suy gan, thận.

Thời kỳ mang thai

Đã thấy hydroxyzin gây quái thai ở chuột nhắt, chuột cống và thỏ, khi dùng những liều lớn hơn nhiều so với liều điều trị cho người. Trong khi chờ có thêm dữ liệu về an toàn ở người mang thai, chống chỉ định dùng hydroxyzin cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết thuốc có phân bố vào sữa không. Hydroxyzin không được dùng cho người đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất hay gặp, ADR > 10/100

Thần kinh: Buồn ngủ từ nhẹ đến vừa.

Hô hấp: Làm đặc dịch tiết ở phế quản.

Hay gặp, 1/100 < ADR < 10/100

Thần kinh: Nhức đầu, mệt mỏi, bồn chồn, chóng mặt.

Tiêu hóa: Ăn ngon miệng hơn, tăng cân, buồn nôn, ợ chúa, đau bụng, khô miệng.

Cơ xương: Đau khớp.

Hô hấp: Viêm họng.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Đánh trống ngực, hạ huyết áp, phù, trầm cảm, đờ dẫn, kích thích nghịch thường, mất ngủ, phù mạch, cảm quang, phát ban, bí tiểu, viêm gan, đau cơ, run, dị cảm, nhìn mờ, co thắt phế quản, chảy máu cam.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Thần kinh: Run, co giật.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Hydroxyzin được dùng để uống dưới dạng muối hydrochlorid và pamoat (embonat), liều uống được tính theo dạng muối hydrochlorid. 170 mg hydroxyzin pamoat tương đương với 100 mg hydroxyzin hydrochlorid.

Nên dùng đường uống thay cho tiêm bắp càng sớm càng tốt. Dùng liều thấp nhất có tác dụng.

Hydroxyzin hydrochlorid có thể tiêm bắp. Thuốc không tiêm dưới da, không tiêm động mạch, không tiêm tĩnh mạch vì có thể gây nên những ADR nặng. Khi tiêm bắp có thể xảy ra đau, kích ứng tại vị trí tiêm, áp xe, phù nề, hoại tử mô.

Tiêm bắp ở người lớn: Nên tiêm sâu vào phần tư ngoài trên cơ mông hoặc mặt bên - giữa đùi. Phải tiêm thận trọng ở vùng cơ delta và chỉ tiêm khi cơ phát triển tốt, để tránh tổn thương dây thần kinh quay. Không được tiêm vào vùng dưới và vùng 1/3 - giữa cánh tay. Đối với trẻ em, nên tiêm vào vùng giữa - bên cơ đùi; ở trẻ nhỏ, chỉ tiêm khi cần (thí dụ trẻ bị bỏng) vào rìa ngoài của phần tư trên ngoài cơ mông, để giảm thiểu nguy cơ gây tổn thương dây thần kinh tọa.

Liều lượng:

Liều hàng ngày sau đây sẽ được điều chỉnh giảm 1/3 đối với người bệnh suy gan và giảm 1/2 đối với người suy thận.

Chóng ngứa:

Người lớn và trẻ trên 12 tuổi: Bắt đầu uống 25 mg một lần vào buổi tối, có thể tăng lên 25 mg/lần, uống 3 - 4 lần/ngày, nếu cần thiết.

Trẻ em:

Từ 6 tháng 6 tuổi: Uống 5 - 15 mg một lần vào buổi tối, có thể tăng lên 50 mg/ngày, chia làm 3 - 4 lần/ngày, nếu cần thiết.

Từ 6 - 12 tuổi: Uống 15 - 25 mg một lần vào buổi tối, có thể tăng lên 50 - 100 mg/ngày, chia làm 3 - 4 lần/ngày, nếu cần thiết.

Hoặc tính theo cân nặng của trẻ như sau: Uống 1 mg/kg/ngày, chia làm nhiều liều, tăng dần tối đa 2,5 mg/kg/ngày đối với trẻ từ 1 - 6 tuổi hoặc tối đa 2 mg/kg/ngày đối với trẻ trên 6 tuổi.

Người cao tuổi: Liều khởi đầu thấp hơn giới hạn dưới của phạm vi liều khuyến cáo dùng cho người lớn. Có thể uống 10 mg/lần, 3 - 4 lần/ngày, nếu cần có thể tăng tối 25 mg/lần, ngày 3 - 4 lần.

Chóng nôn (loại trừ buồn nôn và nôn do thai nghén):

Tiêm bắp 25 - 100 mg/lần đối với người lớn và liều 1,1 mg/kg đối với trẻ em, liều tiếp theo cần điều chỉnh theo đáp ứng của người bệnh.

Chóng lo âu:

Người lớn: Uống 25 - 100 mg/lần, 4 lần/ngày.

Trẻ từ 6 tuổi trở lên: Uống 50 - 100 mg/ngày, chia làm nhiều liều.

Dưới 6 tuổi: Uống 50 mg/ngày, chia làm nhiều liều.

Lâm sàng lo âu trước và sau gây mê:

Người lớn: Uống 50 - 100 mg; hoặc tiêm bắp 25 - 100 mg.

Trẻ em: Uống 0,6 mg/kg hoặc tiêm bắp 1,1 mg/kg.

Kiểm soát trạng thái kích động do cai rượu: Người lớn, tiêm bắp 50 - 100 mg/lần, cứ 6 giờ tiêm lại nếu cần.

Tương tác thuốc

Hydroxyzin có thể cộng hợp thêm hoặc tăng cường tác dụng của các thuốc ức chế hệ TKTW khác như các opiat, các thuốc giảm đau, các barbiturat hoặc các thuốc an thần khác, các thuốc gây mê hoặc rượu. Khi hydroxyzin được dùng cùng với các thuốc ức chế hệ TKTW khác, nên thận trọng để tránh làm an thần quá mức và nên giảm liều các thuốc ức chế hệ TKTW, có thể tới 50%. Khi dùng hydroxyzin cùng với các thuốc kháng acetylcholin khác, có thể tăng thêm tác dụng kháng acetylcholin.

Hydroxyzin ức chế và đảo ngược tác dụng co mạch của epinephrin (adrenalin). Nếu cần thiết phải dùng một thuốc co mạch cho người bệnh đang dùng hydroxyzin thì phải dùng noradrenalin hoặc metaraminol, không được dùng epinephrin.

Tác dụng của hydroxyzin có thể được tăng do: Droperidol, methotrimeprazine, pramlintide.

Tác dụng của hydroxyzin có thể giảm do: Amphetamine, các chất ức chế acetylcholinesterase.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 15 - 30 °C, các dung dịch tiêm, uống, sirô không để đông băng.

Tương kỵ

Thuốc tiêm hydroxyzin tương kỵ khi trộn với aminophyllin, amobarbital, doxorubicin, cloramphenicol natri succinat, dimenhydrinat, heparin, penicillin G, pentobarbital, phenobarbital, phenytoin, ranitidine, sulfisoxazol, vitamin B kết hợp với vitamin C.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Co giật, u ám, hạ huyết áp.

Điều trị: Không có điều trị đặc hiệu đối với quá liều các thuốc kháng histamin. Có thể loại thuốc khỏi dạ dày ngay lập tức bằng gây nôn hoặc rửa dạ dày. Nếu người bệnh hôn mê, co giật, hoặc mất phản xạ nôn, có thể tiến hành rửa dạ dày nếu đặt ống nội khí quản có bong bơm phòng ngăn hít các dịch chứa trong dạ dày. Nếu huyết áp hạ, có thể truyền dịch và dùng noradrenalin hoặc metaraminol (không được dùng adrenalin).

Tuy thẩm phân máu hoặc màng bụng có thể không hiệu quả loại bỏ hydroxyzin, nhưng nếu thuốc khác (như barbiturat) đã được dùng phối hợp thì có thể chỉ định thẩm phân.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Atarax; Philhydarax tab.

IBUPROFEN

Tên chung quốc tế: Ibuprofen.

Mã ATC: C01EB16, G02CC01, M01AE01, M02AA13.

Loại thuốc: Thuốc chống viêm không steroid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg.

Viên nang: 200 mg.

Kem dùng ngoài: 5% (dùng tại chỗ).

Đạn đặt trực tràng: 500 mg.

Nhũ tương: 20 mg/ml.

Viên nén phổi hợp: 200 mg ibuprofen và 350 mg paracetamol, 200 mg ibuprofen với 7,5 mg hydrocodone, 200 mg ibuprofen với 30 mg pseudoephedrine hydrochloride.

Viên bao phim phổi hợp: 200 mg ibuprofen với 30 mg pseudoephedrine hydrochloride.

Hỗn dịch: 100 mg ibuprofen với 15 mg/5 ml pseudoephedrine hydrochloride.

Thuốc tiêm tĩnh mạch: 100 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ibuprofen là thuốc chống viêm không steroid, dẫn xuất từ acid propionic. Tương tự như các thuốc chống viêm không steroid khác, ibuprofen có tác dụng giảm đau, hạ sốt và chống viêm. Cơ chế tác dụng của thuốc là ức chế enzym prostaglandin synthetase và do đó ngăn tạo ra prostaglandin, thromboxane và các sản phẩm khác của enzym cyclooxygenase. Ibuprofen cũng ức chế tổng hợp prostacyclin ở thận và có thể gây nguy cơ út nước do làm giảm dòng máu tới thận. Cần phải lưu ý đến điều này khi chỉ định cho người bệnh có suy thận, suy tim, suy gan và các bệnh có rối loạn về thể tích huyết tương.

Tác dụng chống viêm của ibuprofen xuất hiện sau hai ngày điều trị. Ibuprofen có tác dụng hạ sốt mạnh hơn aspirin, nhưng kém indomethacin. Thuốc có tác dụng chống viêm tốt và có tác dụng giảm đau tốt trong điều trị viêm khớp dạng thấp thiếu niên.

Dược động học

Ibuprofen hấp thu tốt ở ống tiêu hóa. Nồng độ tối đa của thuốc trong huyết tương đạt được sau khi uống từ 1 - 2 giờ. Thuốc gắn rất nhiều với protein huyết tương. Nửa đời của thuốc khoảng 2 giờ. Ibuprofen đào thải rất nhanh qua nước tiểu (1% dưới dạng không đổi, 14% dưới dạng liên hợp).

Chỉ định

Giảm đau và chống viêm từ nhẹ đến vừa: Trong một số bệnh như đau đầu, đau răng. Dùng ibuprofen có thể giảm bớt liều thuốc chứa thuốc phiện trong điều trị đau sau đại phẫu thuật hay đau do ung thư. Viêm khớp dạng thấp, viêm khớp dạng thấp thiếu niên.

Hạ sốt ở trẻ em.

Chứng cơn ống động mạch ở trẻ sơ sinh thiếu tháng, dưới 34 tuần. Đau bụng kinh.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với ibuprofen.

Loét dạ dày tá tràng tiền triễn.

Quá mẫn với aspirin hoặc với các thuốc chống viêm không steroid khác (hen, viêm mũi, nỗi mày đay sau khi dùng aspirin).

Người bệnh bị hen hay bị co thắt phế quản, rối loạn chảy máu, bệnh tim mạch, tiền sử loét dạ dày tá tràng, suy gan hoặc suy thận (mức lọc cầu thận dưới 30 ml/phút).

Người bệnh đang được điều trị bằng thuốc chống đông coumarin.

Người bệnh bị suy tim sung huyết, bị giảm khói lượng tuần hoàn do thuốc lợi niệu hoặc bị suy thận (tăng nguy cơ rối loạn chức năng thận).

Người bệnh mắc một trong nhóm bệnh tạo keo (có nguy cơ bị viêm màng não vô khuẩn; cần chú ý là tất cả người bệnh bị viêm màng não vô khuẩn đều đã có tiền sử mắc một bệnh tự miễn).

Bà tháng cuối của thai kỳ.

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

Thận trọng

Cần thận trọng khi dùng ibuprofen đối với người cao tuổi. Ibuprofen có thể làm các enzym transaminase tăng lên trong máu, nhưng biến đổi này thoáng qua và hồi phục được.

Rối loạn thị giác như nhìn mờ là dấu hiệu chủ quan và có liên quan đến tác dụng có hại của thuốc nhưng sẽ hết khi ngừng dùng ibuprofen.

Ibuprofen ức chế kết tập tiêu cầu nên có thể làm cho thời gian chảy máu kéo dài.

Cần theo dõi chức năng gan thường xuyên khi sử dụng ibuprofen lâu dài. Nồng độ ALT huyết tương là chỉ số nhạy nhất để đánh giá nguy cơ làm giảm chức năng gan của thuốc chống viêm không steroid.

Cần thận trọng và theo dõi chặt chẽ bệnh nhân suy giảm chức năng thận khi sử dụng ibuprofen.

Ở người có acid phenylpyruvic niệu (như thiếu enzym phenylalanin hydroxylase) và những người phái hạn chế sử dụng phenylalanin nên thận trọng khi dùng biệt dược Motrin viên nhai có chứa aspartam (chất chuyển hóa qua đường tiêu hóa tạo thành 3 hoặc 6 mg phenylalanin với mỗi viên 50 mg hoặc 100 mg) và viên nhai Advil® Chidren và Advil® Junior cho trẻ em chứa aspartam (chuyển hóa tạo 2,1 mg và 4,2 mg phenylalanin ở mỗi viên).

Cần theo dõi chặt chẽ nguy cơ chảy máu khi dùng ibuprofen ở trẻ sơ sinh thiếu tháng.

Thận trọng khi sử dụng ibuprofen ở trẻ sơ sinh thiếu tháng có nguy cơ nhiễm khuẩn hoặc nhiễm khuẩn chưa được kiểm soát đầy đủ.

Khi sử dụng ibuprofen có thể làm tăng huyết áp hoặc làm nặng hơn bệnh tăng huyết áp, làm tăng nguy cơ các biến cố tim mạch. Ibuprofen làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch nghiêm trọng do huyết khối. Nguy cơ biến cố tim mạch của ibuprofen tăng ở bệnh nhân có bệnh tim mạch hoặc có yếu tố nguy cơ mắc bệnh tim mạch. Để giảm 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 độc 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.

Ibuprofen nên sử dụng thận trọng ở bệnh nhân có út dịch, suy tim vì đã có báo cáo về tác dụng phụ út dịch và phù xảy ra khi sử dụng các thuốc này.

Cần thận trọng vì tác dụng hạ nhiệt và chống viêm của ibuprofen có thể che mờ các dấu hiệu và triệu chứng viêm của các bệnh khác. Ibuprofen nên thận trọng khi sử dụng ở bệnh nhân tăng bilirubin toàn phần vì nguy cơ foribuprofen thay thế bilirubin trong liên kết với albumin.

Thời kỳ mang thai

Ibuprofen có thể ức chế co bóp tử cung và làm chậm đẻ. Ibuprofen cũng có thể gây tăng áp lực phổi nặng và suy hô hấp nặng ở trẻ sơ sinh do đóng sớm ống động mạch trong tử cung. Ibuprofen ức chế chức năng tiêu cầu, làm tăng nguy cơ chảy máu. Do ức chế tổng hợp prostaglandin nên có thể gây tác dụng phụ trên hệ tim mạch của thai. Sau khi uống các thuốc chống viêm không steroid cũng có nguy cơ ít nước ối và vô niệu ở trẻ sơ sinh. Trong 3 tháng cuối thai kỳ, phải hết sức hạn chế sử dụng đối với bất cứ thuốc chống viêm nào. Các thuốc này chống chỉ định tuyệt đối trong vài ngày trước khi sinh.

Thời kỳ cho con bú

Ibuprofen vào sữa mẹ rất ít, không đáng kể. Ít khả năng xảy ra nguy cơ cho trẻ ở liều bình thường với mẹ. Các nhà sản xuất vẫn khuyến cáo không nên dùng ibuprofen trong thời gian cho con bú vì nguy cơ ức chế prostaglandin tiềm tàng ở trẻ sơ sinh.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

5 - 15% người bệnh có tác dụng phụ về tiêu hóa.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Sốt, mỏi mệt.

Tiêu hóa: Chướng bụng, buồn nôn, nôn.

TKTW: Nhức đầu, hoa mắt chóng mặt, bồn chồn.

Da: Mẩn ngứa, ngoại ban.

Ít gặp, 1/100 > ADR > 1/1000

Toàn thân: Phản ứng dị ứng (đặc biệt co thắt phế quản ở người bệnh bị hen), viêm mũi, nổi mày đay.

Tiêu hóa: Đau bụng, chảy máu dạ dày - ruột, làm loét dạ dày tiền triển.

TKTW: Lơ mơ, mất ngủ, ủ tai.

Mắt: Rối loạn thị giác.

Tai: Thính lực giảm.

Máu: Thời gian máu chảy kéo dài.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Phù, nổi ban, hội chứng Stevens - Johnson, rụng tóc, hạ natri.

TKTW: Trầm cảm, viêm màng não vô khuẩn và hôn mê, nhìn mờ, rối loạn nhìn màu, giảm thị lực do ngộ độc thuốc.

Máu: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính, tăng bạch cầu ura eosin, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu.

Tiêu hóa: Rối loạn co bóp túi mật, các thử nghiệm thăm dò chức năng gan bất thường, nhiễm độc gan. Viêm ruột hoại tử, hội chứng Crohn, viêm tụy.

Tiết niệu - sinh dục: Viêm bàng quang, rái ra máu, suy thận cấp, viêm thận kẽ, hội chứng thận hư.

Da: Nhạy cảm với ánh sáng.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu người bệnh thấy nhìn mờ, giảm thị lực, hoặc rối loạn cảm nhận màu sắc thì phải ngừng dùng ibuprofen.

Nếu có rối loạn nhẹ về tiêu hóa thì nên uống thuốc lúc ăn hay uống với sữa.

Liều lượng và cách dùng

Người lớn: Liều uống thông thường để giảm đau: 1,2 - 1,8 g/ngày, chia làm nhiều liều nhỏ, tuy liều duy trì 0,6 - 1,2 g/ngày đã có hiệu quả. Nếu cần, liều có thể tăng lên, liều tối đa khuyến cáo là 2,4 g/ngày hoặc 3,2 g/ngày. Người bệnh bị viêm khớp dạng thấp thường phải dùng ibuprofen liều cao hơn so với người bị thoái hóa xương - khớp.

Liều khuyến cáo giảm sốt là 200 - 400 mg, cách nhau 4 - 6 giờ/lần, cho tới tối đa là 1,2 g/ngày.

Liều thông thường trong đau bụng trong thời kỳ kinh nguyệt là 200 mg mỗi 4 - 6 giờ, cần dùng ngay khi bị đau và tăng lên 400 mg mỗi 4 - 6 giờ nếu cần thiết nhưng không quá 1,2 g/ngày.

Trẻ em: Liều uống thông thường để giảm đau hoặc sốt là 20 - 30 mg/kg/ngày, chia làm nhiều liều nhỏ. Tối đa có thể cho 40 mg/kg/ngày để điều trị viêm khớp dạng thấp tiêu niêm nếu cần.

Ibuprofen thường không khuyến cáo dùng cho trẻ cân nặng dưới 7 kg và một số nhà sản xuất gợi ý liều tối đa hàng ngày là 500 mg đối với trẻ cân nặng dưới 30 kg.

Một cách khác, liều gợi ý cho trẻ em là: Đối với sốt, 5 - 10 mg/kg (phụ thuộc vào mức độ sốt) và đối với đau, 10 mg/kg; liều có thể cho cách nhau 6 - 8 giờ/lần, liều tối đa hàng ngày 40 mg/kg.

Giảm đau và hạ sốt:

Trẻ 1 - 3 tháng: 5 mg/kg x 3 - 4 lần/ngày.

Trẻ 3 - 6 tháng: (cân nặng trên 5 kg) 50mg x 3 lần/ngày. Tối đa 30 mg/kg/ngày, chia 3 - 4 lần/ngày.

Trẻ 6 - 12 tháng: 50 mg x 3 lần/ngày. Tối đa 30 mg/kg/ngày, chia 3 - 4 lần/ngày.

Trẻ 1 - 4 tuổi: 100 mg x 3 lần/ngày. Tối đa 30 mg/kg/ngày, chia 3 - 4 lần/ngày.

Trẻ 4 - 7 tuổi: 150 mg x 3 lần/ngày. Tối đa 30 mg/kg/ngày, chia 3 - 4 lần/ngày.

Trẻ 7 - 10 tuổi: 200 mg x 3 lần/ngày. Đến 30 mg/kg/ngày, chia 3 - 4 lần/ngày, tối đa 2,4 g/ngày.

Trẻ 10 - 12 tuổi: 300 mg x 3 lần/ngày. Đến 30 mg/kg/ngày, chia 3 - 4 lần/ngày, tối đa 2,4 g/ngày.

Trẻ 12 - 18 tuổi: Khởi đầu 200 mg, đến 400 mg x 3 - 4 lần/ngày. Tối đa 2,4 g/ngày. Liều duy trì là 0,6 - 1,2 g.

Viem khớp dạng thấp bao gồm viêm khớp tự phát ở trẻ em:

Trẻ 3 tháng - 18 tuổi: (cân nặng trên 5 kg) 10 mg/kg x 3 - 4 lần/ngày.

Có thể tăng đến 60 mg/kg/ngày, chia 3 - 4 lần trong viêm khớp tự phát ở trẻ em. Tối đa 2,4 g/ngày.

Thông ống động mạch ở trẻ sơ sinh thiếu tháng:

Một đợt điều trị gồm ba liều ibuprofen, mỗi liều truyền trên 30 phút, cách nhau 24 giờ. Liều khởi đầu là 10 mg/kg, hai liều tiếp theo mỗi liều là 5 mg/kg. Nếu thiếu niệu hoặc bí tiểu (như lượng nước tiểu dưới 0,6 ml/kg/giờ) xảy ra khi dùng liều thứ hai hoặc thứ ba thì phải ngừng thuốc cho đến khi xét nghiệm cho thấy chức năng thận đã trở về bình thường. Nếu sau đợt điều trị này 48 giờ, ống động mạch vẫn mở, dùng thêm một đợt điều trị nữa, nếu vẫn không đáp ứng cần cân nhắc phẫu thuật. Nếu dùng ibuprofen dạng base không pha loãng thuốc, nếu cần pha loãng với glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%. Nếu dùng dạng muối ibuprofen lysin cần phải pha loãng với glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%.

Chưa xác định được độ an toàn của thuốc ở người suy thận. Để tránh thuốc tích lũy quá nhiều, nhà sản xuất khuyên nên giảm liều ibuprofen ở người có tổn thương chức năng thận.

Đặt thuốc hậu môn: Phù hợp với người bệnh không uống được (ví dụ người lớn bị suy hô hấp), đạt tác dụng như uống.

Tương tác thuốc

Ibuprofen hiệp đồng tác dụng với warfarin gây chảy máu dạ dày. Phối hợp hai thuốc này làm tăng nguy cơ gây chảy máu dạ dày cao hơn khi dùng từng thuốc đơn độc.

Ibuprofen khi dùng đồng thời với aspirin làm tăng nguy cơ gây chảy máu dạ dày. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy nồng độ ibuprofen giảm khi dùng đồng thời với aspirin, mặc dù những nghiên cứu trên người còn hạn chế và không thấy sự giảm nồng độ này. Ngoài ra, ibuprofen đối kháng tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu không hồi phục của aspirin nên làm giảm tác dụng của aspirin trên tim mạch và làm tăng nguy cơ tim mạch. Liều ibuprofen 400 mg x 3 lần/ngày dùng đồng thời với liều aspirin 81 mg làm ức chế tác dụng ức chế hoạt tính của enzym cyclooxygenase-1 của tiểu cầu cũng như tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu của aspirin khi dùng aspirin kéo dài. Sử dụng aspirin trước 2 giờ khi dùng liều ibuprofen buổi sáng không tránh được xảy ra tương tác khi dùng chế độ nhiều liều ibuprofen trong ngày, mặc dù thay đổi thời gian sử dụng 2 thuốc có thể tránh được khi dùng chế độ đơn liều ibuprofen trong ngày. Cơ quan quản lý dược phẩm và thực phẩm Mỹ (FDA) khuyến cáo ở bệnh nhân sử dụng liều ibuprofen 400 mg/lần/ngày phối hợp với viên giải phóng ngay lập tức, hàm lượng thấp aspirin, nên sử dụng ibuprofen 8 giờ trước hoặc ít nhất 30 phút sau khi dùng aspirin. Do nguy cơ tăng tác dụng phụ nên khuyến cáo không nên dùng đồng thời thuốc chống viêm không steroid với aspirin.

Đã có báo cáo ibuprofen làm tăng nồng độ huyết tương của lithi lên 12 - 67% và giảm thái trì lithi qua thận. Cơ chế của tương tác này chưa rõ nhưng sự ức chế tổng hợp prostaglandin có thể ảnh hưởng đến sự thải trừ lithi ở thận. Một số nhà lâm sàng khuyến cáo không nên dùng đồng thời lithi với ibuprofen. Tuy nhiên, nếu dùng đồng thời phải theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu ngộ độc lithi và nồng độ huyết tương của lithi phải được theo dõi khi bắt đầu sử dụng đồng thời hai thuốc và hiệu chỉnh các liều tiếp theo. Có thể phải giảm

liều lithi ở một số bệnh nhân và cần hiệu chỉnh liều lithi khi ngừng dùng ibuprofen.

Có một số bằng chứng về hiệp đồng tác dụng ức chế prostaglandin khi dùng đồng thời ibuprofen với các thuốc ức chế enzym chuyên hay đối kháng thụ thể angiotensin II làm giảm hiệu quả của các nhóm thuốc này trên huyết áp. Phải theo dõi chặt chẽ huyết áp khi phối hợp thuốc chống viêm không steroid ở bệnh nhân đang dùng ức chế enzym chuyên hay chẹn thụ thể angiotensin II. Có ít dữ liệu về việc gây giảm chức năng thận cấp tính khi phối hợp thuốc chống viêm không steroid và thuốc ức chế enzym chuyên, tuy nhiên không thể loại trừ nguy cơ này vì mỗi nhóm thuốc khi dùng đơn độc đều gây ADR này.

Sử dụng đồng thời corticoid và thuốc chống viêm không steroid làm tăng nguy cơ loét dạ dày.

Ibuprofen và các thuốc chống viêm không steroid khác làm tăng ADR của các kháng sinh nhóm quinolon lên hệ thần kinh trung ương và có thể dẫn đến co giật.

Magnesi hydroxyd làm tăng sự hấp thu ban đầu của ibuprofen; nhưng nếu nhôm hydroxyd cùng có mặt thì lại không có tác dụng này.

Với các thuốc chống viêm không steroid khác: Tăng nguy cơ chảy máu và gây loét.

Methotrexat: Ibuprofen làm tăng độc tính của methotrexat.

Furosemid, các thiazid: Ibuprofen có thể làm giảm tác dụng bài xuất natri niệu của furosemid và các thuốc lợi tiểu.

Digoxin: Ibuprofen có thể làm tăng nồng độ digoxin huyết tương.

Quá liều và xử trí

Có ít thông tin về xảy ra độc tính cấp với ibuprofen. ADR do quá liều ibuprofen thường phụ thuộc vào lượng thuốc uống và thời gian uống. Tuy nhiên vì sự đáp ứng với thuốc là khác nhau nên quá liều phải đánh giá trên từng cá thể.

Các triệu chứng về quá liều ibuprofen đã được báo cáo gồm: Đau bụng, buồn nôn, nôn, thở o và ngũ gà, có thể xảy ra đau đầu, con co cứng, ức chế TKTW, co giật, hạ huyết áp, nhịp nhanh, thở nhanh và rung nhĩ. Có báo cáo nhung hiến về nhiễm toan chuyển hóa, hôn mê, suy thận cấp, tăng kali huyết, ngừng thở (chủ yếu ở trẻ nhỏ), ức chế hô hấp và suy hô hấp. Có sự liên quan rất ít giữa nồng độ ibuprofen trong máu và các phản ứng nghiêm trọng xảy ra khi quá liều ibuprofen.

Ở trẻ em tính liều theo trọng lượng cơ thể có thể giúp dự đoán trước nguy cơ độc tính nhưng nên đánh giá trên từng cá thể. Một nhà sản xuất và một số nhà lâm sàng khuyến cáo rằng liều dưới 100 mg/kg ít xảy ra độc tính ở trẻ em. Liều 100 - 400 mg/kg cần uống khi đói và theo dõi trẻ tại cơ sở y tế 4 giờ sau khi uống thuốc. Với liều trên 400 mg/kg cần can thiệp bằng thuốc ngay lập tức, theo dõi chặt chẽ, điều trị hỗ trợ, không khuyến cáo sử dụng các thuốc gây nôn do nguy cơ gây co giật và hít vào dạ dày.

Thường là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Nếu đã uống quá liều thì cần áp dụng những biện pháp sau đây nhằm tăng đào thải và bất hoạt thuốc: rửa dạ dày, gây nôn và lợi tiểu, cho uống than hoạt hay thuốc tẩy muối. Nếu nặng: thẩm tách máu hoặc truyền máu. Vì thuốc gây toan hóa và đào thải qua nước tiểu nên về lý thuyết sẽ có lợi khi cho truyền dịch kiềm và lợi tiểu. Cần phải theo dõi, kiểm soát nguy cơ hạ huyết áp, chảy máu dạ dày và toan hóa máu.

Thông tin qui chế

Ibuprofen 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

Advifen 400; Agirofen; Babypain; Biraxan; Brufen; Brunes; Buluofen; Dhabifsen; Gofen 400 clearcap; Hagisen; Ibatavic;

Ibrufen; Ibuactive; Ibucare; Ibucin; Ibucine 400; Ibul dolor; Ibufen D; Ibufene choay; Ibuflam-400; Ibumed 200; Ibumental; Ibufrofén 200; Ibuprofen Stada; Ibusof 200; Ifetab; Indizrac; I-pain; I-pain forte; Iratac; Markvil 400; Mofen-400; Nurofen; Painfree; Prebufen; Pyme - Ibu; Sosfever; Sotstop; Vell.

IDARUBICIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Idarubicin hydrochloride.

Mã ATC: L01DB06.

Loại thuốc: Chống ung thư loại anthracyclin bán tổng hợp.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch tiêm 1 mg/ml. Lọ 5 ml, 10 ml, 20 ml.

Lọ thuốc bột để tiêm dùng 1 lần: 5 mg, 10 mg, 20 mg.

Viên nang: 5 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Idarubicin là 4-demethoxy daunorubicin. Idarubicin là một thuốc tương tự daunorubicin, xen vào giữa các cặp base của DNA, có tác dụng ức chế tổng hợp acid nucleic, tương tác với topoisomerase II và cũng tương tác với màng tế bào và làm biến đổi chức năng màng; điều này có thể góp một phần quan trọng trong cả tác dụng chống ung thư và gây độc cho tim của thuốc. Trong cấu trúc anthracyclin của idarubicin, không có nhóm methoxy ở vị trí 4, nên thuốc có ái lực cao với lipid và do đó tăng khả năng thâm nhập vào tế bào so với các anthracyclin khác.

Dược động học

Khác với các anthracyclin khác (doxorubicin, daunorubicin), sau khi uống, idarubicin được hấp thu rất nhanh ở ổng tiêu hóa. Sinh khả dụng khác nhau trên mỗi người bệnh.

Ở người lớn bị bệnh bạch cầu với chức năng thận và gan bình thường, sau khi được tiêm tĩnh mạch idarubicin 10 - 12 mg/m² mỗi ngày trong 3 - 4 ngày, điều trị đơn độc hoặc phối hợp với cytarabin thấy có một giai đoạn phân bố nhanh với thể tích phân bố rất cao, điều đó chứng tỏ thuốc gắn mạnh vào mô. Nồng độ đỉnh trong các tế bào có nhân của máu ngoại vi và trong tuy xuất hiện trong vòng vài phút sau khi tiêm thuốc vào tĩnh mạch và cao gấp hơn một trăm lần nồng độ trong huyết tương. Idarubicin bị enzym aldotekoredutase chuyển hóa thành idarubicinol là dẫn xuất chính, có hoạt tính. Idarubicin và idarubicinol gắn vào protein huyết tương với tỷ lệ tương ứng 97% và 94%. Nồng độ idarubicin và chất chuyển hóa có hoạt tính trong dịch não tủy đã được định lượng, nhưng kết quả đang cần được đánh giá về mặt lâm sàng. Không rõ idarubicin và các dẫn xuất có vào sữa hay không.

Độ thanh thải huyết tương gấp 2 lần lưu lượng máu dự kiến ở gan, chứng tỏ chuyển hóa ngoài gan mạnh.

Tốc độ đào thải idarubicin ra khỏi huyết tương chậm, với nửa đời cuối ước tính trung bình 22 giờ (phạm vi: 4 - 46 giờ) khi dùng đơn độc và 20 giờ (phạm vi: 7 - 38 giờ) khi dùng phối hợp với cytarabin (cytosine arabinoside). Idarubicinol được đào thải chậm hơn nhiều so với idarubicin, với nửa đời cuối ước tính trung bình trên 45 giờ, do đó nồng độ idarubicinol trong huyết tương được duy trì dài hơn 8 ngày. Tốc độ biến mất của idarubicin trong huyết tương và trong tế bào tương tự như nhau, với nửa đời cuối khoảng 15 giờ. Nửa đời cuối của idarubicinol trong tế bào là khoảng 72 giờ.

Idarubicinol cũng có hoạt tính độc tế bào nên có thể góp phần vào tác dụng của idarubicin.

Ở người rối loạn chức năng gan vừa hoặc nặng, chuyển hóa idarubicin có thể bị rối loạn và dẫn đến nồng độ thuốc toàn thân cao hơn. Suy thận cũng có thể ảnh hưởng lên đào thải thuốc.

Thuốc được đào thải chủ yếu qua mật và ở mức độ ít hơn qua thận, phần lớn dưới dạng idarubicinol.

Chỉ định

Idarubicin được chỉ định dùng phối hợp với các thuốc khác để điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy ở người lớn và dùng trong điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho ở trẻ em. Được dùng trong điều trị ung thư vú giai đoạn muộn sau thất bại với hóa trị liệu trước đó (không bao gồm anthracyclin).

Chống chỉ định

Quá mẫn với idarubicin, daunorubicin hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Suy tim sung huyết.

Mới bị nhồi máu cơ tim, bệnh cơ tim.

Loạn nhịp tim nặng.

Bệnh nhân có suy tụy.

Thận trọng

Người cao tuổi dễ bị các tai biến hơn so với người trẻ. Nguy cơ độc với tim tăng ở bệnh nhân đã/đang được xạ trị vùng trung thất, bị thiếu máu, bị suy tủy, nhiễm khuẩn, viêm màng ngoài tim, bị bệnh cơ tim, bị suy giảm nặng chức năng gan và/hoặc thận. Trong một số thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, người ta đã nhận thấy tỷ lệ tử vong do suy tủy ở người bệnh trên 55 tuổi cao hơn điều trị bằng daunorubicin.

Trước và trong thời gian điều trị, phải kiểm tra lặp lại nhiều lần chức năng gan và thận, đồng thời phải kiểm tra đều đặn máu và chức năng tim. Phân số tổng máu từ thất trái (LVEF) được coi là cách đo tốt để phát hiện sự phát triển đáng sợ của bệnh cơ tim.

Phải điều trị nhiễm khuẩn toàn thân trước khi bắt đầu dùng idarubicin.

Phải tránh nồng độ acid uric cao do phá hủy tế bào bạch cầu bị bệnh và do đó cần phải giám sát nồng độ acid uric trong máu và phải điều trị. Có thể điều trị bằng allopurinol để tránh bệnh thận do acid uric. Dưa thêm nhiều nước vào cơ thể cũng quan trọng để thận tăng cường bài xuất xanthin.

Phải khám và theo dõi kỹ bệnh nhân dùng idarubicin bị đau bụng để phòng bị thủng ruột.

Idarubicin thoát mạch có thể gây hoại tử mô tại chỗ nặng. Thoát mạch có thể xảy ra, có hoặc không kèm theo cảm giác buốt hoặc rát bỏng, ngay cả khi hút máu trở lại tốt vào kim truyền. Nếu có triệu chứng hoặc dấu hiệu của thoát mạch, phải ngừng ngay tiêm hoặc truyền và truyền lại ở một tĩnh mạch khác. Nếu có thoát mạch hoặc nghi ngờ có thoát mạch thi phải đắp ngay túi đá lên vùng bị tổn thương trong 30 phút, sau đó mỗi ngày đắp 4 lần, mỗi lần 30 phút trong 3 ngày và nâng cao chi được tiêm 24 - 28 giờ, sau đó để trở lại hoạt động bình thường nếu chịu được; phải luôn luôn quan sát, theo dõi và nếu có xuất hiện phản ứng tại chỗ (ví dụ: đau, phù, hòng ban, nổi phồng) thi phải can thiệp ngoại khoa tạo hình. Nếu có loét và đau kéo dài ở chỗ thoát mạch thi có khi phải cắt lọc chỗ tổn thương. Không được chườm nóng hoặc dùng natri hydrocarbonat (NaHCO_3) vì có thể gây tổn hại mô tại chỗ.

Thời kỳ mang thai

Nếu phải dùng idarubicin khi mang thai hoặc người bệnh mang thai trong khi đang điều trị bằng idarubicin, phải thông báo cho bệnh nhân biết nguy cơ có thể xảy ra đối với thai nhi. Phụ nữ có khả năng sinh đẻ phải được khuyến cáo tránh có thai khi dùng thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Chưa biết thuốc có bài tiết vào sữa hay không nhưng do có thể xảy ra các tác dụng phụ nghiêm trọng đối với trẻ, nên mẹ phải ngừng cho con bú trước khi dùng thuốc cho đến khi idarubicin và dẫn xuất idarubicinol bị thải hết khỏi cơ thể.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Điều trị bằng idarubicin rất hay gây ADR. Có một số ADR rất nặng cần phải theo dõi người bệnh chặt chẽ trong và sau khi điều trị. Hầu hết ADR phụ thuộc vào liều dùng, như suy giảm tuy xương. Tác dụng này xảy ra cấp tính và là một ADR phụ thuộc liều dùng nhiều nhất, đi cùng với nguy cơ độc cho tim. Trừ ADR gây bệnh cơ tim, các ADR khác đều có thể hồi phục được.

Nguy cơ nhiễm khuẩn có thể rất nặng và đôi khi dẫn đến tử vong khi điều trị idarubicin đơn độc hoặc khi phối hợp với cytosin arabinosid. Độ tính đối với tim như suy tim nặng, loạn nhịp cấp nặng hoặc bệnh cơ tim có thể đe dọa tính mạng người bệnh. Độ với tim có thể xuất hiện trong quá trình điều trị hoặc một vài tuần sau khi đã ngừng điều trị. Nguy cơ gây độc cơ tim có thể cao hơn, ở người bệnh được xạ trị đồng thời hoặc xạ trị từ trước vào vùng trung thất - trước tim hoặc đối với người bệnh thiếu máu, suy tủy, nhiễm khuẩn, viêm màng ngoài tim do bệnh bạch cầu và/hoặc viêm cơ tim. Nguy cơ cao hơn khi liều tích lũy vượt 100 mg/m^2 .

Viêm niêm mạc miệng thường xuất hiện trong vòng 3 - 10 ngày sau khi bắt đầu điều trị.

Thường gặp, ADR > 1/100

TKTW: Đau đầu, sốt, co giật.

Ngoài da: Rụng tóc, ban đỏ, mày đay.

Tiêu hóa: Viêm niêm mạc, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, viêm miệng, chán ăn.

Tiết niệu - sinh dục: Nước tiểu đỗ.

Máu: Chảy máu, thiếu máu, ức chế tuy xương, giảm bạch cầu (thấp nhất: 8 - 29 ngày).

Tai chổ: Hoại tử chổ thoát mạch, dài ban đỏ, rộp da.

Thần kinh - tâm thần: Đau đầu, bệnh thần kinh ngoại vi, thay đổi tâm thần, co giật, rối loạn tiêu não.

Hô hấp: Tai biến trên phổi là 39%. Các triệu chứng ở phổi có liên quan đến dị ứng là 2%.

Khác: Nhiễm khuẩn.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Loạn nhịp tim, biến đổi điện tim, bệnh cơ tim, suy tim sung huyết, nhiễm độc cơ tim, loạn nhịp tim cấp tính đe dọa tính mạng.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng acid uric huyết.

Gan: Tăng enzym gan hoặc bilirubin, rối loạn năng chức năng gan.

Thận: Thay đổi kết quả thăm dò chức năng thận, rối loạn năng chức năng thận.

Tiêu hóa: Viêm ruột - đại tràng nặng, có khi bị thủng.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Đường tiêm: Chỉ được dùng theo đường tĩnh mạch. Tuyệt đối không được tiêm dưới da.

Pha idarubicin lỏng 5 mg, 10 mg và 20 mg tương ứng với 5 ml, 10 ml và 20 ml dung dịch tiêm natri clorid 0,9% để có nồng độ cuối cùng 1 mg idarubicin/ml. Không dùng dung môi có chất kim khuẩn. Phải tiêm chậm (10 - 15 phút) vào ống dây truyền cho chảy tự do vào tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%. Dây truyền phải nối vào một kim bướm và nên luồn vào một tĩnh mạch lớn. Loại bỏ dung dịch thuốc không dùng.

Chú ý: Phải đeo kính bảo vệ, mang găng tay, mặc áo choàng khi pha và tiêm truyền thuốc để tránh thuốc dính vào da và mắt là vào mắt. Nếu da bị dính thuốc phải rửa ngay bằng xà phòng và nước thật kỹ. Nếu mắt bị dính thuốc phải tưới rửa ngay theo phương pháp chuẩn của nhãn khoa.

Liều dùng:

Trẻ em: Bệnh bạch cầu: 10 - 12 mg/ m^2 , 1 lần mỗi ngày, dùng trong 3 ngày, cứ 3 tuần nhắc lại. Các bệnh u đặc: 5 mg/ m^2 , 1 lần mỗi ngày, dùng trong 3 ngày, cứ 3 tuần dùng nhắc lại.

Người lớn: 8 - 12 mg/ m^2 /ngày, trong 3 ngày, tiêm tĩnh mạch chậm (10 - 15 phút) phối hợp với cytosin arabinosid.

Cytosin arabinosid được dùng với liều 100 mg/ m^2 /ngày, trong 7 ngày, truyền liên tục hoặc với liều đầu tiên 25 mg/ m^2 tiêm tĩnh mạch cả liều một lúc rồi tiếp theo truyền liên tục 200 mg/ m^2 /ngày, trong 5 ngày.

Với người suy thận, điều chỉnh liều như sau: Nồng độ creatinin huyết thanh $\geq 2 \text{ mg}/100 \text{ ml}$, liều giảm 25%.

Với người suy gan, nếu bilirubin 1,5 - 5 mg/100 ml hoặc aspartat transaminase 60 - 180 đơn vị thì giảm liều 50%. Nếu bilirubin $> 5 \text{ mg}/\text{ml}$ hoặc aspartat transaminase > 180 đơn vị thì không được dùng thuốc.

Đường uống:

Bệnh bạch cầu cấp không phải lympho: 30 mg/ m^2 /ngày, trong 3 ngày (đơn trị liệu); 15 - 30 mg/ m^2 /ngày, trong 3 ngày (trị liệu kết hợp)

Ung thư vú tiến triển: Uống 45 mg/ m^2 , liều một lần hoặc 15 mg/ m^2 /ngày trong 3 ngày liên tiếp; cứ sau 3 - 4 tuần lại lặp lại (đơn trị liệu).

Tương tác thuốc

Idarubicin làm tăng nồng độ/tác dụng của natalizumab, vắc xin (sóng) do đó không dùng đồng thời.

Idarubicin làm giảm nồng độ/tác dụng của các glycosid tim, vắc xin (bất hoạt).

Bevacizumab, thuốc ức chế P-glycoprotein, dẫn xuất của taxan, trastuzumab làm tăng nồng độ và tác dụng của idarubicin.

Tương tác gây tăng suy tủy khi phối hợp với các thuốc khác cũng gây suy tủy để điều trị bệnh bạch cầu.

Tương tác gây tăng độc tim ở những người bệnh trước đã điều trị bằng các thuốc kim tế bào gây độc tim.

Một số thuốc khác có thể tương tác với các anthracyclines như: Các vinca alkaloid (kháng chéo), amphotericin B (tăng hấp thu thuốc) và cyclosporin và streptomycin (giảm độ thanh thải thuốc và tăng độc tính). Đa số tương tác thuốc đó mới chỉ được nghiên cứu *in vitro*, và cần phải được lâm sàng xác nhận.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản bột đông khô ở nhiệt độ phòng và tránh ánh sáng. Dung dịch đã pha 1 mg/ml giữ được ổn định ở nhiệt độ phòng (15 - 30 °C) trong 72 giờ và ở lạnh (2 - 8 °C) trong 7 ngày, tránh ánh sáng. Bảo quản lọ dung dịch tiêm trong tủ lạnh ở nhiệt độ 2 - 8 °C, tránh ánh sáng. Giữ nguyên đồ bao gói cho đến khi sử dụng.

Tương kỵ

Idarubicin tương kỵ với fluorouracil, etoposid, dexamethasone, heparin (gây tua), hydrocortisone, methotrexate, vincristine. Thuốc bị phân giải nếu tiếp xúc lâu với bất kỳ dung dịch kiềm nào.

Trừ khi có những chỉ định đặc biệt, nói chung không nên hòa trộn với bất kỳ thuốc nào.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Suy tủy nặng và kéo dài; tim bị nhiễm độc cấp; suy tim muộn; tăng nhiễm độc đường tiêu hóa.

Xử trí: Chưa có thuốc giải đặc hiệu. Điều trị hỗ trợ là cản thiết, bao gồm: Truyền tiêu cầu, kháng sinh, điều trị triệu chứng viêm niêm mạc. Thảm tách màng bụng và thảm tách thận nhân tạo cũng không chắc chắn là có hiệu quả điều trị và giảm độc.

Thông tin qui chế

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

IDOXURIDIN

Tên chung quốc tế: Idoxuridine.

Mã ATC: D06BB01; J05AB02; S01AD01.

Loại thuốc: Kháng virus.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch nhỏ mắt: 0,1% (polyvinyl alcohol 1,4%, benzalkonium clorid 0,004%).

0,1% (thiomersal 1/50 000).

Thuốc mỡ tra mắt 0,5%.

Dung dịch 5% và 40% trong dimethyl sulphoxid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Idoxuridin (5-ido-2'-deoxyuridin) là một nucleosid chứa pyrimidin, có cấu trúc tương tự thymidin. Thuốc ức chế enzym thymidic phosphorylase và các polymerase đặc hiệu cần thiết cho việc gắn thymidin vào DNA của virus. Idoxuridin gắn vào DNA của virus làm sai lạc DNA của virus, do đó làm virus mất khả năng lây nhiễm, phá hủy mô và nhân lên. Idoxuridin cũng nhập vào DNA của động vật có vú, gắn iod và có tác dụng ức chế sự sao chép của các virus DNA khác nhau, gồm cả các virus herpes và virus đậu mùa.

Nồng độ ức chế virus *Herpes simplex* - 1 (HSV - 1) là 2 - 10 mg/ml, cao hơn nồng độ của acyclovir ít nhất 10 lần. Idoxuridin không có tác dụng chọn lọc, ngay cả ở những nồng độ thấp thuốc cũng ức chế quá trình phân chia và phát triển của các tế bào lành.

Idoxuridin có tác dụng chống các virus *Herpes simplex* nhưng có tác giả cho rằng thuốc không có tác dụng lên virus *Herpes simplex* nhóm B và *Varicella zoster*. Thuốc cũng ức chế virus *vaccinia* (là virus không có trong tự nhiên, trước đây chỉ được sử dụng ở phòng thí nghiệm như một vắc xin chống đậu mùa), cytomegalovirus và adenovirus.

Idoxuridin ngấm rất ít vào giác mạc nên không có tác dụng điều trị viêm móng mắt hoặc bị nhiễm sâu ở mắt. Idoxuridin nhanh chóng bị bắt hoạt bởi các enzym deaminase hoặc nucleotidase.

Đã xảy ra sự kháng thuốc và cũng đã phân lập được các virus kháng thuốc ở những người bệnh điều trị viêm giác mạc do virus *Herpes simplex* (HSV) bằng idoxuridin.

Virus *Varicella zoster* (VZV) là tác nhân gây sơ nhiễm (thủy đậu), sau giai đoạn tiềm tàng sẽ có thể gây bệnh zona. Chu kỳ sao chép bình thường của VZV trong cơ thể bị gián đoạn sau thủy đậu và virus này sẽ tồn tại ở trạng thái ngừng hoạt động.

Sự tái kích hoạt xảy ra sau nhiễm virus - máu và quá trình biến đổi các mô (da và nội tạng) phụ thuộc vào tình trạng miễn dịch của người bệnh.

Điều trị zona trước hết dựa vào các thuốc kháng virus, cũng có khi phối hợp với các chất điều hòa miễn dịch, immunoglobulin đặc hiệu, các thuốc chống vi khuẩn, các enzym kháng virus và các corticoid. Các thuốc có tác dụng điều trị các bệnh nhiễm virus *Varicella zoster* dùng trong lâm sàng là acyclovir, bromodeoxyuridin, desciclovir, fiaconitin, idoxuridin, alpha-interferon và vidarabin, trong đó acyclovir là thuốc được lựa chọn hàng đầu và idoxuridin đứng hàng thứ hai.

Thuốc có tác dụng điều trị các trường hợp nhiễm virus *Herpes* gồm có idoxuridin, vidarabin và acyclovir. Những thuốc này có thể dùng tại chỗ điều trị herpes mắt. Trường hợp viêm nhiễm virus toàn thân, chỉ có vidarabin và acyclovir dùng đường tĩnh mạch là thích hợp để điều trị viêm não do *Herpes*.

Herpes ở mắt nếu điều trị lâu với idoxuridin mà không khỏi thì thường đáp ứng với brivudin. Với các bệnh do virus đã kháng acyclovir hoặc do các thể đột biến của VZV hay HSV thiếu thymidin kinase thì dùng foscarnet sẽ có tác dụng.

Idoxuridin chỉ được dùng tại chỗ do độc với tim.

Chỉ định

Ở nhiều nước, idoxuridin chỉ được dùng tại chỗ để điều trị viêm giác mạc do virus *Herpes simplex*.

Trường hợp nhiễm HSV ở mắt, idoxuridin điều trị tại chỗ nhiễm virus biểu mô có hiệu quả hơn là ở mô đệm, nhất là trong giai đoạn khởi đầu.

Để điều trị bệnh zona, nếu không có acyclovir, valacyclovir, famcyclovir thì có thể dùng idoxuridin và tromantadin; tuy nhiên cả hai loại này đều có hoạt tính kém hơn và có thể gây viêm da tiếp xúc nặng và lan rộng do nhiễm khuẩn. Bởi vậy khi dùng các thuốc này phải dùng kết hợp với kháng sinh (ví dụ foscarnet hoặc clorhexidin) để chống bội nhiễm.

Chống chỉ định

Người bệnh quá mẫn với bất cứ thành phần nào trong thuốc.

Bị nhiễm khuẩn hoặc nhiễm nấm ở mắt

Thận trọng

Các corticoid có thể làm nặng thêm tình trạng nhiễm virus ở những người bệnh đang điều trị với idoxuridin.

Trường hợp có các vết loét sâu kê cả ở lớp đệm của giác mạc, vì thuốc làm chậm liền vết thương, có thể gây thủng giác mạc. Cần tránh điều trị tại chỗ kéo dài.

Những người quá mẫn với iod hoặc các thuốc có chứa iod có thể cũng quá mẫn với cả idoxuridin.

Thời kỳ mang thai

Chưa có nghiên cứu ở phụ nữ mang thai. Thuốc qua nhau thai. Không dùng thuốc này trong thời kỳ mang thai vì ở một số loài vật idoxuridin có thể gây quái thai và ung thư sau khi được tiêm hoặc tra vào mắt.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có dữ liệu, tuy nhiên nên tránh dùng thuốc này trong thời kỳ đang cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Kích ứng tại chỗ, viêm da tiếp xúc, mày đay.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Dau, ngứa, viêm, phù mắt hoặc mí mắt, sợ ánh sáng, đau đầu, buồn nôn, ia chảy, rối loạn vị giác.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Nhin mờ, tắc ống lỗ, da bị lột (nếu bôi quá nhiều thuốc lên da); tổn thương giác mạc (khi dùng dài ngày hoặc nhỏ mắt quá nhiều)

Liều lượng và cách dùng

Idoxuridin chủ yếu được dùng tại chỗ để điều trị viêm giác mạc do *Herpes simplex*. Ngoài ra, có thể được dùng tại chỗ để điều trị các dạng *Herpes simplex* ở da và bệnh zona. Thuốc phải do thầy thuốc chuyên khoa, có kinh nghiệm chỉ định dùng.

Trong điều trị viêm giác mạc do HSV, dùng idoxuridin ở dạng dung dịch nhỏ mắt hoặc mỡ tra mắt.

Nhỏ dung dịch nhỏ mắt 0,1% vào mắt bị bệnh 1 giọt/lần, ban ngày cứ mỗi giờ nhỏ 1 lần và ban đêm cách 2 giờ nhỏ 1 lần hoặc cứ mỗi phút nhỏ một giọt, nhỏ trong 5 phút, cách 4 giờ một lần (ban ngày và ban đêm) lại nhắc lại liều này. Bệnh sẽ đỡ trong vòng 1 tuần nhưng nói chung phải điều trị tiếp 5 ngày nữa với liều 1 giọt/lần. Ban ngày cách 2 giờ một lần và ban đêm cách 4 giờ một lần. Thuốc mỡ tra mắt 0,5% cũng có thể dùng 5 lần/ngày vào ban ngày và liều cuối cùng trước khi đi ngủ. Ban đêm, có thể dùng mỡ tra mắt dưới dạng phụ trợ dung dịch nhỏ mắt để kéo dài thời gian tiếp xúc với thuốc. Sau khi khỏi hẳn còn phải tiếp tục điều trị thêm 3 đến 5 ngày nữa. Thời gian điều trị thường không kéo dài quá 21 ngày vì thuốc ức chế sự tạo DNA trong giác mạc.

Dùng kéo dài idoxuridin riêng lẻ có thể hại cho biểu mô giác mạc và làm vết loét lâu lành. **Chú ý:** Không nhỏ thuốc trực tiếp lên nhãn cầu mà phải kéo mi dưới xuống, nhỏ 1 giọt thuốc vào khoang giữa

mi mắt dưới và nhăn cầu; sau đó nhăm mắt lại, dùng ngón tay ấn nhẹ vào góc dưới - trong của mắt khoảng 1 phút để dàn đều thuốc và ngăn thuốc chảy vào óng lệ). Viêm giác mạc do *Herpes* có thể tái phát nếu ngừng thuốc trước khi thấy sạch trên kính hiển vi khi nhuộm với fluorescein.

Trường hợp không có acyclovir, valcyclovir, famcyclovir là những thuốc được lựa chọn hàng đầu thì có thể dùng dung dịch idoxuridin 5% trong dimethyl sulfoxid bôi vào vết loét ở da do *Herpes simplex* và trong bệnh zona 4 lần/ngày, điều trị trong 4 ngày. Trường hợp zona nặng có thể dùng dung dịch 40% idoxuridin trong dimethyl sulfoxid, bôi 1 lần/ngày, điều trị trong 4 ngày. Nếu thấy bóng sau khi dùng thuốc hoặc bệnh không đỡ thì có thể là do dung dịch đã bị hỏng và phải thay bằng dung dịch mới pha.

Tương tác thuốc

Không nên dùng đồng thời acid boric hoặc các chế phẩm có chứa acid boric với các dạng thuốc của idoxuridin vì acid boric có thể tương tác với các thành phần không hoạt tính trong các dạng thuốc của idoxuridin và gây ra tưa. Hơn nữa acid boric có thể tương tác với các chất bảo quản, nhất là với thiomersal (ở Hoa Kỳ còn có tên là thiomerosal) ở nồng độ cao trong các dạng thuốc khác của idoxuridin làm tăng độc tính trên mắt.

Dùng phối hợp đồng thời idoxuridin và acid boric rất gây kích ứng. Các corticoid có thể làm tăng thêm tình trạng nhiễm virus và thường là chống chỉ định trong viêm giác mạc do HSV ở bề mặt. Tuy nhiên, có thể dùng các steroid đồng thời với idoxuridin trong điều trị nhiễm HIV có tổn thương mô đệm, phù giác mạc hoặc viêm mống mắt do *Herpes simplex*. Có thể cần phải dùng corticoid dài ngày. Phải tiếp tục điều trị với idoxuridin thêm ít ngày nữa sau khi đã ngừng dùng steroid.

Độ ổn định và bảo quản

Iodoxuridin bị mất tác dụng nhanh bởi các enzym deaminase hoặc nucleotidase và nhiệt. Một vài sản phẩm phân hủy của idoxuridin như iodouracil có độc tính cao hơn và tác dụng kháng virus cũng yếu hơn. Bảo quản dung dịch nhỏ mắt ở nhiệt độ từ 2 - 8 °C trong lọ kín, tránh ánh sáng. Sau khi mở lọ thuốc, chỉ nên dùng trong thời hạn 15 ngày. Để đảm bảo độ ổn định, không được trộn lẫn dung dịch nhỏ mắt với các thuốc khác. Không được để đầu ống nhỏ giọt chạm vào bất cứ vật gì (kẽ cá mắt, bàn tay) để đảm bảo thuốc không bị nhiễm khuẩn.

Bảo quản thuốc mỡ tra mắt ở nhiệt độ từ 8 - 15 °C và đựng trong những tuýp mềm.

IFOSFAMID

Tên chung quốc tế: Ifosfamide.

Mã ATC: L01AA06.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, chất alkyl hóa; mù tạc nitrogen.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ chứa 1 g hoặc 3 g bột ifosfamid vô khuẩn để pha dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch.

Lọ thuốc tiêm 1 g/20 ml và 3 g/60 ml (50 mg/ml)

Lọ thuốc tiêm 1 g/10 ml và 3 g/30 ml (100 mg/ml) phối hợp với mesna có benzyl alcohol để bảo quản.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ifosfamid là một dẫn chất oxazaphosphorin tương tự cyclophosphamid. Giống như cyclophosphamid, ifosfamid được các enzym ở microsom gan (cytochrom P₄₅₀) xúc tác để chuyển

hóa tạo thành những chất có hoạt tính sinh học. Chất chuyển hóa cuối cùng của ifosfamid liên kết chéo với DNA, ngăn cản sự sao chép của DNA và sự dịch mã của RNA. Giống như các thuốc alkyl hóa khác, ifosfamid không tác động lên giai đoạn đặc hiệu nào của quá trình phân chia tế bào. Tốc độ chuyển hóa ifosfamid ở gan thành chất chuyển hóa có hoạt tính 4-hydroxy ifosfamid hơi chậm hơn so với cyclophosphamid, mặc dù sự tạo thành acrolein (độc với băng quang) không giảm. Phổ tác dụng của ifosfamid lên các khối u đặc giống như của cyclophosphamid nhưng ifosfamid có tỷ lệ đáp ứng cao hơn và ít độc hơn. *In vivo*, nếu tính theo cân nặng thì cyclophosphamid có thể có hoạt tính chống ung thư mạnh hơn ifosfamid vì một tỷ lệ lớn liều ifosfamid bị biến đổi thành các dẫn xuất không có hoạt tính. Điều này giải thích vì sao để có một tác dụng độc tố bảo bằng nhau phải cho liều ifosfamid cao hơn cyclophosphamid.

Do tạo nên acrolein và những chất chuyển hóa gây phản ứng khác, ifosfamid luôn được dùng với mesna, để dự phòng tác dụng độc tại đường tiết niệu. Hiện nay, ifosfamid được dùng phối hợp với những thuốc khác để điều trị ung thư tế bào mầm tinh hoàn và được dùng rộng rãi để điều trị sarcom ở trẻ em và người lớn. Những thử nghiệm lâm sàng đã chứng minh ifosfamid có tác dụng đối với ung thư biểu mô cổ tử cung, phổi, và đối với lympho. Nó là một thành phần thường dùng trong những phác đồ hóa trị liều liều cao.

Dược động học

Ifosfamid thường được dùng theo đường tĩnh mạch nhưng cũng được hấp thu tốt theo đường uống hoặc tiêm dưới da với sinh khả dụng là 90 - 100%. Dược động học phụ thuộc vào liều.

Nồng độ ifosfamid và các chất chuyển hóa trong huyết tương thay đổi theo cá thể. Sau khi truyền tĩnh mạch liên tục trong 24 giờ ifosfamid liều 1 hoặc 2 g/m²/ngày, nồng độ sau 3 ngày tương ứng là từ 10 - 18 hoặc 15 - 36 microgam/ml. Nồng độ đỉnh mù tạc ifosfamid là dẫn xuất alkyl hóa chính đạt đến trong vòng 20 - 30 phút sau khi truyền một liều duy nhất và vào khoảng 1% nồng độ ifosfamid tính theo mol. Diện tích dưới đường cong của ifosfamid tăng tuyến tính trong phạm vi liều từ 1 - 5 g/m².

Ifosfamid và các chất chuyển hóa được phân bố khắp cơ thể, kể cả não và dịch não tủy. Thể tích phân bố xấp xỉ 33 lít (hơn cao hơn ở người béo phì và người trên 60 tuổi). Ifosfamid có nửa đời trong huyết tương xấp xỉ 15 giờ sau khi dùng những liều từ 3,8 - 5,0 g/m² và nửa đời hơi ngắn hơn với những liều thấp hơn.

Sau khi truyền tĩnh mạch 4 - 5 g/m², nồng độ ifosfamid trong huyết tương giảm tuyến tính, phụ thuộc liều. Nồng độ trong huyết tương của mù tạc ifosfamid và của chất chuyển hóa cloracetalddehyd giảm giống như thuốc mè. Nửa đời đào thải tăng theo tuổi và ở người béo phì. Nửa đời đào thải ở người lớn có chức năng gan và thận bình thường là khoảng 15 giờ. Nửa đời đào thải của mù tạc ifosfamid là 5 - 9 giờ.

Ifosfamid và các dẫn chất được đào thải chủ yếu qua nước tiểu. Khoảng 60 - 80% liều thuốc được bài tiết vào nước tiểu trong 72 giờ; 14 - 34% dưới dạng thuốc không biến đổi; 10 - 14% dưới dạng decloroethylfosfamid; 4 - 7% dưới dạng 2-decloro ethylfosfamid; 1 - 3% dưới dạng carboxyifosfamid; các chất khác có không đáng kể (dưới 1% liều ifosfamid).

Cùng với 4-hydroxy ifosfamid, chất acrolein gây kích ứng băng quang cũng được bài tiết qua thận và có thể tích lũy tới nồng độ cao trong băng quang.

Chỉ định

Ifosfamid, dùng phối hợp với một số thuốc chống ung thư khác, được chỉ định trong liệu pháp hóa học, xếp hàng thứ ba đối với những bệnh sau:

Ung thư tinh hoàn.
Sarcom xương và mô mềm.

Ung thư bàng quang.
Ung thư phổi.
Ung thư cổ tử cung.
Ung thư buồng trứng.
Bệnh bạch cầu cấp và mạn tính dòng lympho.
Bệnh Hodgkin và các u lympho không Hodgkin.

U nguyên bào thần kinh.
Bao giờ cũng dùng ifosfamid phối hợp với một thuốc dự phòng viêm bàng quang chảy máu, như mesna.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với ifosfamid hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
Tắc đường niệu.
Nhiễm khuẩn cấp đường niệu.
Tổn thương biểu mô đường niệu.
Bị suy túy nặng.
Phụ nữ mang thai.

Thận trọng

Ifosfamid có độc tính cao, có chỉ số điều trị thấp. Thuốc phải được sử dụng bởi thày thuốc chuyên khoa có kinh nghiệm về thuốc độc với tế bào.

Những tác dụng độc hại ở đường tiết niệu, đặc biệt viêm bàng quang chảy máu, thường gặp khi sử dụng ifosfamid. Phải xét nghiệm nước tiểu buổi sáng trước mỗi lần dùng ifosfamid. Nếu thấy có huyết - niệu vi thể, thì ngừng dùng thuốc cho tới khi khỏi hoàn toàn hoặc giảm liều (nếu có hơn 50 hồng cầu/vi trường) nếu có dùng mesna. Sau đó, dùng tiếp ifosfamid đồng thời uống nhiều nước hoặc truyền dịch, dùng kết hợp mesna.

Thận trọng khi dùng cho người có chức năng thận giảm. Cần theo dõi chặt chẽ máu và nước tiểu về mặt hóa sinh (phosphat, kali, phosphatase kiềm ...). Nếu có rối loạn về điện giải thì phải điều chỉnh. Thận trọng khi dùng cho người có tuy xương bị tổn hại, như giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt, những di căn rộng ở tuy xương, trước đó đã được xạ trị hoặc đã dùng những thuốc độc khác lên tế bào. Bệnh nhân dùng thuốc ức chế tuy thường hay bị nhiễm khuẩn và/hoặc chảy máu. Trong khi điều trị, cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân về huyết học để đánh giá mức độ ức chế lên tạo máu. Không dùng ifosfamid cho bệnh nhân bị suy túy và phải thận trọng ở bệnh nhân bị giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt, có di căn ở tuy xương, trước khi xạ trị hoặc trước khi dùng thuốc gây độc tế bào khác. Trước mỗi lần dùng ifosfamid phải xét nghiệm đếm bạch cầu, đếm tiểu cầu, định lượng hemoglobin. Chỉ bắt đầu đợt điều trị mới khi số lượng bạch cầu lớn hơn $4\ 000/\text{mm}^3$ và số lượng tiểu cầu lớn hơn $100\ 000/\text{mm}^3$. Trừ khi thật cần thiết, không nên dùng ifosfamid cho người có số lượng bạch cầu dưới $2\ 000/\text{mm}^3$ và/hoặc số lượng tiểu cầu dưới $50\ 000/\text{mm}^3$.

Nếu có biểu hiện hệ thần kinh bị nhiễm độc (ngủ gà, lú lẫn, ảo giác, hôn mê) trong khi dùng thuốc thì phải ngừng thuốc và can thiệp thích hợp. Phần lớn tác dụng độc lên thần kinh có thể khỏi nếu được phát hiện sớm.

Không nên dùng cho trẻ bị khối u thận di căn, trước khi cắt thận hoặc có dấu hiệu suy thận.

Chú ý: Phải mang găng tay, mặc áo choàng khi pha và tiêm truyền thuốc. Nếu thuốc dính vào da và niêm mạc thì phải rửa ngay thật kỹ bằng xà phòng và nước. Nếu mắt bị dính thuốc vào niêm mạc thì phải dùng thật nhiều nước tưới rửa ngay.

Thời kỳ mang thai

Ifosfamid có thể gây đột biến gen và tổn hại nhiễm sắc thể. Đã nhận thấy có độc đối với phôi và tác dụng sinh quái thai.

Nếu buộc phải dùng ifosfamid trong thời kỳ mang thai thì phải thông báo cho người bệnh về sự nguy hại có thể xảy ra đối với thai. Phải dặn bệnh nhân tránh mang thai trong thời gian dùng thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Ifosfamid được bài tiết trong sữa mẹ. Do ifosfamid có thể có ADR nghiêm trọng và có tác dụng gây ung thư, nên phải ngừng cho con bú trong thời gian dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ifosfamid ức chế tuy xương và độc với đường tiết niệu. Thuốc có tính chất độc hại thần kinh nhiều nhất trong số các thuốc alkyl hóa, và có khả năng gây ung thư thứ phát.

Thường gặp, ADR > 1/100

TKTW: Ngủ gà, lú lẫn, ảo giác (thường hồi phục và thường xảy ra với liều cao hoặc ở người có suy giảm chức năng thận); chóng mặt, loạn thần, trầm cảm, co giật, rối loạn vận động, sốt.

Tiêu hóa: Buồn nôn và nôn (ở 58% số người bệnh, thường gặp hơn với liều cao, có thể kéo dài đến 3 ngày sau điều trị).

Tiết niệu: Viêm bàng quang chảy máu, tiêu khó, đái ra máu, đái rắt, bàng quang bị kích thích.

Chuyển hóa: Nhiễm toan chuyển hóa (tới 31%).

Da: Rụng tóc (50 - 80%), viêm tĩnh mạch, viêm da, tăng sắc tố da, chậm lành vết thương.

Huyết học: Suy túy, thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu. Nặng hơn nếu dùng kết hợp với thuốc chống ung thư khác.

Gan: Tăng các enzym gan, tăng bilirubin.

Hô hấp: Sung huyết mũi, xơ hóa phổi.

Khác: Suy giảm miễn dịch, vô sinh, có thể bị phản ứng dị ứng, ung thư thứ phát.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

TKTW: Bệnh đa dây thần kinh, cứng hàm, co cứng cơ mặt.

Tim mạch: Tác dụng độc hại tim, viêm tĩnh mạch.

Da: Viêm da.

Tiêu hóa: Chán ăn, táo bón, ia chảy, tiết nước bọt, viêm miệng.

Hô hấp: Những triệu chứng về phổi (ho hoặc thở ngắn促).

Huyết học: Rối loạn đông máu.

Khác: Mệt mỏi, khó chịu.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ifosfamid luôn được dùng với mesna để dự phòng tác dụng độc ở đường tiết niệu.

Khi xảy ra những triệu chứng thần kinh, phải ngừng dùng ifosfamid và điều trị hỗ trợ cho đến khi khỏi hoàn toàn các triệu chứng này.

Việc chia thuốc thành những liều nhỏ, tiếp nhiều nước và dùng thuốc bảo vệ như mesna có thể làm giảm đáng kể tỷ lệ đái ra máu, đặc biệt đái ra máu nặng, kết hợp với viêm bàng quang chảy máu. Khi dùng ifosfamid kết hợp với những thuốc suy giảm túy khác, cần điều chỉnh liều.

Có thể điều trị buồn nôn và nôn bằng thuốc chống nôn.

Liều lượng và cách dùng

Nhằm đạt đáp ứng điều trị tối ưu với ít tác dụng phụ nhất thì liều dùng phải căn cứ trên lâm sàng và đáp ứng huyết học cũng như dung nạp thuốc của bệnh nhân.

Người lớn: Nên dùng ifosfamid bằng cách tiêm truyền tĩnh mạch chậm trong tối thiểu 30 phút, liều $700 - 2\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2/\text{ngày}$, trong 5 ngày hoặc $1\ 000 - 3\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2/\text{ngày}$, trong 3 ngày; cứ 3 - 4 tuần một đợt; hoặc liều một lần $5\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2/\text{ngày}$, truyền trong 24 giờ. Chu kỳ điều trị thường được nhắc lại cứ 3 - 4 tuần một đợt, hoặc sau khi hồi phục khỏi độc tính về huyết học (tiểu cầu $\geq 100\ 000/\text{microlít}$, bạch cầu $\geq 4\ 000/\text{microlít}$).

Để dự phòng tác dụng độc với bàng quang, phải dùng ifosfamid kèm với bồi phụ nhiều nước, tối thiểu 2 lít dịch uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch mỗi ngày. Dùng một thuốc bảo vệ như mesna, để

phòng viêm bàng quang chảy máu. Tiêm tĩnh mạch mesna đồng thời với ifosfamid với liều bàng 20% liều ifosfamid và tiêm lại liều đó sau 4 và 8 giờ, để có tổng liều mesna bàng 60% liều ifosfamid. Để điều trị ung thư tinh hoàn tế bào mầm tái phát ở người lớn, liều ifosfamid thường dùng trong các phác đồ hóa trị liệu phối hợp là 1,2 g/m², tiêm tĩnh mạch hàng ngày, trong 5 ngày liên tiếp, cứ 3 tuần một đợt; nghỉ một tuần rồi sang đợt mới. Trị liệu với ung thư tinh hoàn cần 4 đợt.

Với các ung thư khác (sarcom, ung thư phổi tế bào nhô, ung thư cổ tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư tử cung...), liều dùng là 1,2 - 2,5 mg/m²/ngày trong 3 - 5 ngày; lặp lại chu kỳ điều trị cần thiết tùy theo đáp ứng của bệnh nhân và có thể giảm liều tùy theo khả năng dung nạp thuốc của bệnh nhân.

Người cao tuổi: Liều cho người cao tuổi cũng giống như cho người lớn, nhưng điều chỉnh cho phù hợp với chức năng thận bị suy giảm do tuổi.

Trẻ em: 1 200 - 1 800 mg/m²/ngày, tiêm truyền tĩnh mạch chậm trong 30 phút, trong 3 - 5 ngày, cứ 3 - 4 tuần một đợt, cùng với thuốc bảo vệ mesna. Cũng có thể dùng phác đồ 5 000 mg/m², truyền trong 24 giờ hoặc 3 000 mg/m²/ngày, trong 2 ngày.

Người có tổn thương thận:

Creatinin huyết thanh trên 3,0 mg/100 ml: Không dùng thuốc.

Creatinin huyết thanh 2,1 - 3 mg/100 ml: Giảm liều 25% - 50%.

Người có tổn thương gan: Chưa có hướng dẫn đặc biệt.

Pha thuốc tiêm truyền tĩnh mạch:

Có thể pha loãng bằng các dung dịch dextrose 5% loại tiêm; natri clorid 0,9% loại tiêm; hoặc Ringer lactat loại tiêm; nước cất vô khuẩn để tiêm. Cũng có thể dùng các dung dịch trên hoặc hỗn hợp các dung dịch trên ở các nồng độ trung gian (ví dụ: Dextrose 2,5%; natri clorid 0,45%). Pha thuốc để tiêm: thêm 20 ml dung dịch pha thuốc vào lọ 1 g hoặc 60 ml vào lọ 3 g bột ifosfamid để được dung dịch 50 mg/ml. Có thể dùng ngay dung dịch 50 mg/ml hoặc pha loãng tiếp dung dịch này đến nồng độ 0,6 - 20 mg/ml.

Tương tác thuốc

Vì các enzym của microsom (cytochrom P₄₅₀ 2B6, cytochrom P₄₅₀ 2C, và cytochrom P₄₅₀ 3A) gây hoạt hóa ifosfamid ở gan, sự cảm ứng các enzym này có thể xảy ra khi người bệnh được điều trị trước với những thuốc gây cảm ứng enzym như phenobarbital, phenytoin và cloral hydrat.

Không dùng đồng thời với natalizumab, vắc xin (sóng).

Ifosfamid làm tăng tác dụng/độc tính của natalizumab, vắc xin (sóng), thuốc kháng vitamin K.

Ifosfamid làm giảm nồng độ/tác dụng của vắc xin (bắt hoạt), thuốc kháng vitamin K.

Các thuốc ức chế CYP2A6, CYP2C19, CYP3A4 như dasatinib, trastuzumab làm tăng nồng độ/tác dụng của ifosfamid.

Thuốc kích thích CYP2A6, CYP2C19, CYP3A4 như desferasirox, echinacea, thảo dược làm giảm nồng độ/tác dụng của ifosfamid.

Sử dụng cùng với cisplatin có thể làm tăng độc tính với thận và mắt kali, magnesi, đặc biệt ở trẻ em. Độc tính với thận cũng tăng lên khi dùng phối hợp ifosfamid với các thuốc khác cũng độc hại với thận.

Độ ổn định và bảo quản

Dạng bột ở nhiệt độ từ 20 - 25 °C, tránh nhiệt độ trên 30 °C.

Thuốc đã pha sẵn (100 mg/ml) phải được bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ 2 - 8 °C.

Dung dịch thuốc (50 mg/ml) pha từ bột và nước cất để tiêm ổn định trong 24 giờ nếu để trong tủ lạnh. Có thể pha loãng tiếp những dung dịch ifosfamid để đạt nồng độ từ 0,6 - 20 mg/ml trong các dung dịch: dextrose 5% loại tiêm; natri clorid 0,9% loại tiêm; hoặc Ringer lactat loại tiêm; nước cất vô khuẩn để tiêm. Các dung dịch này tương thích với thủy tinh, vật chứa bàng nhựa PVC hoặc polyolefin và ổn định trong 24 giờ nếu để trong tủ lạnh.

Các dung dịch có nồng độ 20 mg/ml được pha từ thuốc đã pha sẵn (100 mg/ml) bằng các dung dịch dextrose 5%, dextrose 5% và natri clorid 0,2%, dextrose 5% và natri clorid 0,33%, dextrose 5% và natri clorid 0,45%, dextrose 5% và natri clorid 0,9%, natri clorid 0,9% hoặc Ringer lactat để tiêm, ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ 25 °C.

Ifosfamid cũng tương thích với mesna và dung dịch dextrose 5% hoặc Ringer lactat để tiêm ổn định ít nhất trong vòng 24 giờ.

Cần kiểm tra bằng mắt thường xem có chất vẫn và biến màu trong các chế phẩm thuốc trước khi dùng.

Những dung dịch đã pha phải được bảo quản trong tủ lạnh và dùng trong vòng 24 giờ.

Quá liều và xử trí

Các triệu chứng quá liều gồm suy tụy, buồn nôn, nôn, ia chảy, rụng tóc. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu đối với ifosfamid. Xử trí quá liều gồm các biện pháp hỗ trợ chung để giúp người bệnh chóng đỡ lại các tác dụng độc hại có thể xảy ra.

Thông tin qui chế

Ifosfamid 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

Holoxan; Ifoslib.

IMATINIB

Tên chung quốc tế: Imatinib.

Mã ATC: L01XE01.

Loại thuốc: Thuốc điều trị ung thư, thuốc ức chế tyrosin kinase.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim: 100 mg, 400 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Imatinib là chất ức chế BCR-ABL tyrosin kinase, là thuốc chống ung thư có sự khác biệt về mặt cấu trúc và được lý học so với các thuốc chống ung thư khác.

Bệnh bạch cầu mạn tính dòng tủy và bệnh bạch cầu cấp dòng lympho được đặc trưng bởi nhiễm sắc thể Philadelphia. Nhiễm sắc thể này được tạo bởi sự chuyển đoạn giữa nhiễm sắc thể 9 và 22. Sự chuyển đoạn giữa các nhiễm sắc thể này tạo ra loại protein bất thường (BCR-ABL tyrosin kinase), là chất kích thích làm tăng hoạt động của tyrosin kinase (tăng phosphoryl hóa tyrosin). Phosphoryl hóa tyrosin trên thụ thể yếu tố tăng trưởng được coi là yếu tố quan trọng trong kích thích tăng sinh tế bào và ức chế tế bào chết theo chương trình (apoptosis). Imatinib ức chế cạnh tranh BCR-ABL tyrosin kinase, dẫn tới ức chế phosphoryl hóa tyrosin của các protein tham gia vào quá trình chuyển đổi tín hiệu BCR-ABL. Imatinib ức chế tăng sinh tế bào và gây chết tế bào theo chương trình của những tế bào có BCR-ABL dương tính cũng như tế bào bạch cầu mới ở những bệnh nhân bệnh bạch cầu mạn tính dòng tủy có nhiễm sắc thể Philadelphia dương tính.

Imatinib có tác dụng ức chế thụ thể tyrosin kinase của yếu tố tăng trưởng tiểu cầu và yếu tố tế bào gốc, c-Kit, các biến cố tế bào qua trung gian yếu tố tăng trưởng tiểu cầu và yếu tố tế bào gốc. Kết quả nghiên cứu *in vitro* cho thấy imatinib ức chế tăng sinh và gây chết tế bào theo chương trình của các u mô liên kết ống tiêu hóa.

Dược động học

Imatinib được hấp thu tốt qua đường uống, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khoảng 2 - 4 giờ sau khi uống. Sinh khả dụng trung bình khoảng 98%. Tỷ lệ imatinib gắn với protein huyết tương khoảng 95%.

Imatinib được chuyển hóa bởi cytochrom P₄₅₀, chủ yếu chuyển hóa bởi isoenzym CYP3A4, ngoài ra còn chuyển hóa bởi CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19. Chất chuyển hóa chính của imatinib do vai trò của CYP3A4 là dẫn chất N-demethyl piperazin, chiếm khoảng 15% tổng lượng thuốc trong huyết tương. Nửa đời thải trừ của imatinib là 18 giờ và của chất chuyển hóa chính là 40 giờ.

Trong vòng 7 ngày kể từ khi uống, khoảng 81% liều uống imatinib được thải trừ, trong đó 68% được bài tiết qua phân và 13% được bài tiết qua nước tiểu. Thuốc được bài tiết chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa có hoạt tính và không hoạt tính, chỉ có 25% dưới dạng thuốc chưa chuyển hóa.

Chỉ định

Điều trị bệnh bạch cầu mạn tính dòng tủy ở người lớn hoặc trẻ em: Imatinib là lựa chọn hàng đầu trong điều trị bệnh bạch cầu mạn tính dòng tủy ở người lớn hoặc trẻ em, giai đoạn mạn ở bệnh nhân có nhiễm sắc thể Philadelphia dương tính (Ph⁺). Ngoài ra có thể chỉ định imatinib như là trị liệu bước 2 cho bệnh nhân bệnh bạch cầu mạn tính dòng tủy ở người lớn có quá nhiều tế bào non, giai đoạn cấp, hoặc giai đoạn mạn tính sau thất bại với trị liệu interferon alfa. Đối với trẻ em, imatinib được sử dụng như trị liệu bước 2 trong trường hợp tái phát sau khi ghép tế bào gốc, hoặc thất bại với trị liệu interferon-alfa. Cho đến nay, thông tin về thời gian theo dõi trị liệu vẫn còn hạn chế.

Điều trị bệnh bạch cầu cấp tính thể lympho: Những trường hợp bệnh bạch cầu cấp dòng lympho có yếu tố Ph⁺ tái phát hoặc khó điều trị.

Điều trị u tổ chức liên kết dạ dày - ruột: Imatinib được dùng điều trị các khối u ác tính tổ chức liên kết của dạ dày ruột ở những bệnh nhân sau phẫu thuật nhưng thuộc nhóm nguy cơ cao, bệnh nhân không thể phẫu thuật hoặc những bệnh nhân đã có di căn mà có c-Kit dương tính.

Các chỉ định khác: Imatinib được dùng trong các bệnh lý: Hội chứng loạn sản tủy không có đột biến hoặc không rõ tình trạng đột biến, bệnh tăng sinh tủy kết hợp với đảo chồi gen của thụ thể yếu tố tăng trưởng tiểu cầu, bệnh lý tăng tế bào mast xâm lấn toàn thân, hội chứng tăng bạch cầu ura eosin, hoặc bệnh bạch cầu ura eosin mạn tính, u lồi sarcom da tế bào sợi không thể phẫu thuật, tái phát và/hoặc di căn.

Chống chỉ định

Đi ứng với imatinib hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Trong trường hợp phải sử dụng cho phụ nữ mang thai cần phải báo trước về nguy cơ độc tính với thai nhi.

Ở trẻ em: Cho đến nay chưa có thông tin về tính an toàn và hiệu lực của imatinib ở trẻ em dưới 2 tuổi. Nôn và buồn nôn, đau cơ là các ADR thường gặp nhất ở những trẻ em đã dùng imatinib.

Do imatinib chuyển hóa qua gan, những bệnh nhân suy gan nếu điều trị bằng imatinib phải được theo dõi cẩn thận các chỉ số theo dõi chức năng gan (transaminase, bilirubin, phosphatase kiềm).

Những bệnh nhân cao tuổi hoặc có tiền sử bệnh tim thường có nguy cơ suy tim tiến triển nặng hoặc rối loạn chức năng thận trái trong thời gian điều trị imatinib, do đó phải đánh giá, theo dõi cẩn thận và điều trị bất kỳ trường hợp nào có biểu hiện suy tim.

Bệnh nhân điều trị imatinib có thể biểu hiện độc tính giảm từng dòng hoặc các dòng tế bào máu, do đó cần theo dõi xét nghiệm về số lượng tế bào máu hàng tuần trong tháng điều trị đầu tiên và tháng thứ 2, xét nghiệm định kỳ 2 - 3 tháng 1 lần trong những tháng tiếp theo.

Thời kỳ mang thai

Cho đến nay chưa có nghiên cứu phù hợp nào về độc tính với thai nhi trên người. Trên thực nghiệm ở động vật cho thấy thuốc độc

với thai, gây quái thai hoặc thai chết lưu, nên tránh sử dụng ở phụ nữ mang thai. Trong trường hợp phải sử dụng ở phụ nữ mang thai cần phải báo trước về nguy cơ độc tính với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Thực nghiệm trên chuột cho thấy imatinib và các chất chuyển hóa phân bố vào trong sữa. Dừng cho trẻ bú trong thời kỳ người mẹ điều trị bằng imatinib do nguy cơ độc với trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp, ADR > 10/100

Tim mạch: Phù/giữ nước (33 - 86%) bao gồm phù ngoại biên, cỏ chướng, tràn dịch màng phổi, phù phổi, phù mặt.

TKTW: Mệt mỏi (20 - 75%), sốt (13 - 41%), đau đầu (19 - 37%), chóng mặt (10 - 19%), trầm cảm (15%), bồn chồn (7 - 12%), mất ngủ (10 - 19%), gai rét (11%).

Da: Nổi mẩn (9 - 50%), phát ban (8 - 19%), rụng lông tóc (10 - 15%).

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm kali huyết (6 - 13%).

Tiêu hóa: Buồn nôn (42 - 73%), tiêu chảy (25 - 59%), nôn (23 - 58%), đau bụng (6 - 59%), chán ăn (36%), tăng cân (5 - 32%), khó tiêu (11 - 27%), táo bón (9 - 16%).

Huyết học: Chảy máu (12 - 53%; xuất huyết tiêu hóa 1,6%, xuất huyết nội so 0,2%), giảm bạch cầu trung tính (mức độ 3 ($\geq 0,5 - 1,0 \times 10^9/lít$): 7 - 27%; mức độ 4 ($< 0,5 \times 10^9/lít$): 3 - 48%), giảm tiểu cầu (mức độ 3 ($\geq 10 - 50 \times 10^9/lít$): 1 - 31%; mức độ 4 ($< 10 \times 10^9/lít$): 1 - 33%), thiếu máu (mức độ 3 (hemoglobin $\geq 65 - 80 g/lít$): 1 - 42%; mức độ 4 (hemoglobin $< 65 g/lít$): 1 - 11%), giảm bạch cầu (5 - 20%).

Gan: Tăng ALT hoặc AST (17%; mức độ 3 ($> 3 - 20$ lần giới hạn trên): 2 - 7%; mức độ 4 (> 20 lần giới hạn trên: 3%); tăng bilirubin (3,8%) viêm gan nhiễm độc (6 - 12%; mức độ 3 - 4: 3 - 8%).

Thần kinh cơ và xương: Chuột rút (16 - 62%), đau khớp (40%), đau cơ (9 - 32%), yếu cơ (21%), đau cơ xương (trẻ em: 21%; người lớn 12 - 49%), đau xương (11%).

Mắt: Nhìn mờ, chảy máu kết mạc, viêm kết mạc, khô mắt, phù mí mắt.

Thận: Tăng creatinin huyết tương (12%; mức độ 3: 3%; mức độ 4: 8%).

Hô hấp: Viêm mũi họng (10 - 31%), ho (11 - 27%), khó thở (21%), nhiễm trùng đường hô hấp trên (3 - 21%), đau vùng hầu họng (7 - 18%), viêm mũi (17%), viêm họng (10 - 15%), viêm phổi (4 - 13%), viêm xoang (4 - 11%).

Khác: Ra mồ hôi vè đêm (13 - 17%), nhiễm trùng không có giảm bạch cầu (17%), cúm (1 - 14%).

Thường gặp, 10/100 > ADR > 1/100

Tim mạch: Nóng bừng.

TKTW: Chảy máu não/màng não (9%).

Da: Khô da, đỏ da, tăng nhạy cảm với ánh sáng.

Nội tiết và chuyển hóa: Tăng glucose huyết (10%), giảm calci huyết (6%), giảm albumin (4%).

Tiêu hóa: Đầy hơi (10%), viêm niêm mạc (10%), sút cân (10%), chảy máu tiêu hóa (2 - 8%), đau bụng, viêm dạ dày, trào ngược dạ dày thực quản, loét miêng, rối loạn vị giác.

Huyết học: Giảm lympho máu (10%), sốt giảm bạch cầu trung tính.

Gan: Tăng phosphatase kiềm (mức độ 3: 6%; mức độ 4: 1%), tăng AST (mức độ 3: 2 - 4%; mức độ 4: 3%), tăng bilirubin (mức độ 3: 1 - 4%; mức độ 4: 3%).

Thần kinh cơ và xương: Đau lưng (7%), đau chi (7%), bệnh lý thần kinh ngoại biên, xương khớp, yếu cơ.

Mắt: Nhìn mờ, khô mắt, phù mí mắt.

Ít gặp, ADR < 1/100 (quan trọng và có thể đe dọa tính mạng):

Viêm da giảm bạch cầu trung tính cấp tính, tăng amylase, sốc phản vệ, đau ngực, phù mạch, thiếu máu tan máu, rối loạn nhịp tim, cò

trướng, nhịp nhanh nhĩ, suy tim nặng, sôc tim; tăng calci, tăng kali, tăng acid uric máu; giảm natri, magnesi, phosphat máu, hội chứng Stevens - Johnson, hồng ban cố định nhiễm sắc, hội chứng hoại tử da nhiễm độc, mày đay, hội chứng Raynaud, suy thận, suy hô hấp, hoại tử khối u, chảy máu khối u, nhiễm trùng tiết niệu, tăng áp lực nội soi, phù não.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Bệnh nhân điều trị imatinib có hội chứng tăng bạch cầu ura eosin kết hợp suy tim, sôc tim hoặc suy tâm thất trái phải ngừng imatinib và điều trị bằng corticosteroid đường toàn thân, theo dõi bằng các xét nghiệm hỗ trợ.

Bệnh nhân điều trị imatinib có biểu hiện độc tính trên da như hồng ban cố định nhiễm sắc, hội chứng Stevens - Johnson, sau khi ngừng thuốc và các triệu chứng trên da đã mất đi, có thể dùng lại imatinib với liều thấp và có thể dùng kèm corticosteroid đường toàn thân hoặc kháng histamin.

Giảm các dòng tế bào máu trong thời gian điều trị bằng imatinib, xử lý như sau:

Trường hợp	Tình trạng tế bào máu	Xử lý
Người lớn bệnh bạch cầu mạn tính dòng tủy Ph+, hội chứng loạn sản tủy, bệnh lý tăng tế bào mast xâm lấn toàn thân, hội chứng tăng bạch cầu ura eosin/ bệnh bạch cầu ura eosin mạn tính điều trị liều 400 mg/ngày; u lồi sarcom da tế bào sợi điều trị liều 800 mg/ngày; u tổ chức liên kết đường tiêu hóa điều trị liều 400 - 600 mg/ngày lần đầu tiên giảm bạch cầu.	Số lượng bạch cầu trung tính < 1 000/mm ³ hoặc tiểu cầu < 50 000/mm ³	Ngừng imatinib cho đến khi bạch cầu trung tính > 1 500/mm ³ và tiểu cầu đạt 75 000/mm ³ sau đó dùng lại với liều điều trị ban đầu.
Trẻ em bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính Ph+ mới được chẩn đoán, điều trị liều ban đầu 340 mg/m ² /ngày lần đầu tiên giảm bạch cầu.	Số lượng bạch cầu trung tính < 1 000/mm ³ hoặc tiểu cầu < 50 000/mm ³	Ngừng imatinib cho đến khi bạch cầu trung tính > 1 500/mm ³ và tiểu cầu đạt 75 000/mm ³ sau đó dùng lại với liều điều trị ban đầu.
Người lớn bệnh lý tăng kích ứng tế bào mast hệ thống có kết hợp tăng bạch cầu ura eosin, hội chứng tăng bạch cầu ura eosin/ bệnh bạch cầu ura eosin mạn tính điều trị liều 100 mg/ngày.	Số lượng bạch cầu trung tính < 1 000/mm ³ hoặc tiểu cầu < 50 000/mm ³	Giảm liều xuống 400 mg/ngày, nếu trong 2 tuần vẫn có tình trạng giảm bạch cầu, tiểu cầu thì giảm liều đến 300 mg/ngày, trong 4 tuần không thấy tiến triển tốt hơn thì ngừng imatinib đến khi bạch cầu trung tính đạt 1 000/mm ³ và tiểu cầu đạt 20 000/mm ³ , dùng lại imatinib 300 mg/ngày.
Người lớn bệnh bạch cầu mạn tính dòng tủy Ph+ giai đoạn cấp hoặc quá nhiều tế bào non trong máu, hoặc Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho Ph+ liều ban đầu 600 mg/ngày.	Số lượng bạch cầu trung tính < 500/mm ³ hoặc tiểu cầu < 10 000/mm ³	Giảm liều xuống 400 mg/ngày, nếu trong 2 tuần vẫn có tình trạng giảm bạch cầu, tiểu cầu thì giảm liều đến 300 mg/ngày, trong 4 tuần không thấy tiến triển tốt hơn thì ngừng imatinib đến khi bạch cầu trung tính đạt 1 000/mm ³ và tiểu cầu đạt 20 000/mm ³ , dùng lại imatinib 300 mg/ngày.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Imatinib chỉ dùng đường uống, cần được dùng dưới sự giám sát của các thầy thuốc có kinh nghiệm lâm sàng về điều

trị bệnh máu ác tính hoặc các khối u liên kết ác tính. Thuốc được uống trong bữa ăn với 1 cốc nước to (khoảng 240 ml) để làm giảm kích ứng dạ dày.

Liều lượng:

Trẻ em > 2 tuổi: Có thể uống 1 lần hoặc chia 2 lần/ngày.

Bệnh bạch cầu mạn tính dòng tủy Ph+ (giai đoạn mạn, thê tái phát hoặc dai dẳng) 260 mg/m²/ngày.

Bệnh bạch cầu mạn tính dòng tủy Ph+ (giai đoạn mạn, thê mới chẩn đoán) 340 mg/m²/ngày, tối đa 600 mg/ngày.

Người lớn: Liều thông thường 400 - 800 mg/ngày. Uống 1 lần/ngày nếu liều 400 - 600 mg/ngày, chia làm 2 lần với liều 800 mg/ngày. Bệnh bạch cầu mạn tính dòng tủy Ph+ giai đoạn mạn 400 mg/ngày, có thể tăng liều lên đến 600 mg/ngày nếu đáp ứng với điều trị kém sau 3 tháng điều trị; giai đoạn cấp hoặc quá nhiều tế bào non trong máu 600 mg/ngày và có thể tăng liều lên đến 800 mg/ngày nếu đáp ứng điều trị kém.

Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho Ph+ tái phát hoặc điều trị thất bại với trị liệu khác: 600 mg/ngày.

U tổ chức liên kết dạ dày - ruột: Điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật cắt bỏ khối u: 400 mg/ngày; trường hợp bệnh nhân không thể phẫu thuật hoặc di căn ác tính: 400 mg/ngày, có thể tăng liều lên đến 800 mg/ngày.

Bệnh lý tăng tế bào mast xâm lấn toàn thân: Liều ban đầu 100 mg/ngày, có thể tăng liều lên đến 400 mg/ngày.

Trường hợp imatinib sử dụng như thuốc bước 2 điều trị bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính: 400 - 600 mg imatinib/ngày.

Hiệu chỉnh liều trong một số trường hợp

Tránh sử dụng imatinib phối hợp với các thuốc cảm ứng CYP3A4 mạnh (dexamethason, carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifampicin), nếu cần thiết phải phối hợp thì phải tăng liều imatinib lên ít nhất 50% và theo dõi cẩn thận.

Trường hợp bệnh nhân có suy thận, Cục Quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) khuyến cáo như sau:

Suy thận nhẹ (Cl_{cr} 40 - 59 ml/phút) liều tối đa 600 mg/ngày.

Suy thận vừa (Cl_{cr} 20 - 39 ml/phút) liều tối đa 400 mg/ngày.

Suy thận nặng (Cl_{cr} < 20 ml/phút) cần thận trọng, liều có thể dung nạp: 100 mg/ngày.

Trường hợp bệnh nhân có suy gan:

Suy gan nhẹ và vừa: Không cần điều chỉnh liều.

Suy gan nặng: Giảm liều 25%.

Bệnh nhân có tổn thương gan nhiễm độc trong quá trình điều trị: Ngừng điều trị (nếu bilirubin > 3 lần giới hạn trên hoặc transaminase > 5 lần giới hạn trên), khi bilirubin < 1,5 lần giới hạn trên và transaminase < 2,5 lần giới hạn trên thì có thể dùng lại imatinib với liều như sau:

Trẻ em > 2 tuổi: Liều hiện tại 260 mg/m²/ngày, giảm xuống 200 mg/m²/ngày; liều hiện tại 340 mg/m²/ngày, giảm xuống 260 mg/m²/ngày.

Người lớn: Liều hiện tại 400 mg/ngày, giảm xuống 300 mg/ngày; liều hiện tại 600 mg/ngày, giảm xuống 400 mg/ngày; liều hiện tại 800 mg/ngày, giảm xuống 600 mg/ngày.

Tương tác thuốc

Tránh sử dụng imatinib với bất kỳ thuốc nào sau đây: Alfuzosin, BCG, clozapin, conivaptan, crizotinib, dronedarone, eplerenone, everolimus, fluticasone, halofantrine, lapatinib, nisoldipine, lovastatin, lurasidone, natalizumab, nilotinib, pimecrolimus, pimozide, ranolazine, rivaroxaban, romidepsin, salmeterol, silodosin, simvastatin, tacrolimus, tamsulosin, thioridazine, ticagrelor, tolvaptan, toremifene, vắc xin sống.

Tương tác dược lực học: Imatinib ức chế CYP2C9, CYP3A4 gây ra tương tác dược lực học và dược động học với warfarin, làm tăng

tác dụng chống đông của warfarin, do đó, nếu bệnh nhân cần điều trị thuốc chống đông nên chọn heparin.

Tương tác dược động học: Các thuốc có ảnh hưởng với enzym microsom gan như các thuốc ức chế CYP3A4 (clarithromycin, erythromycin, itraconazol, ketoconazol) có thể làm tăng nồng độ imatinib huyết thanh do tương tác dược động học. Các thuốc cảm ứng CYP3A4 (carbamazepin, dexamethason, phenobarbital, phenytoin, rifampicin, St. John's wort) có thể làm giảm nồng độ imatinib huyết thanh, vì vậy nếu dùng kèm các thuốc này có thể phải tăng liều imatinib lên ít nhất 50% và theo dõi chặt chẽ đáp ứng lâm sàng. Acetaminophen có thể tăng nồng độ/tác dụng khi dùng phối hợp với imatinib.

Tăng tác dụng/độc tính: Imatinib có thể làm tăng tác dụng của: Acetaminophen, alfuzosin, almotriptan, alosetron, aripiprazol, bortezomib, brentuximab, vedotin, brinzolamid, budesonid (xịt mũi, toàn thân, uống, hít), ciclesonid, clozapin, colchicine, conivaptan, corticosteroid (hít đường miệng).

Giảm tác dụng: Imatinib có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của BCG, glycosid tim, test da Coccidioidin, codein, fludarabin, prasudrel, sipuleucel-T, ticagrelor, tramadol, thuốc đối kháng vitamin K, vắc xin (sóng/bất hoạt). Các thuốc sau có thể làm giảm nồng độ/tác dụng của imatinib: Cyproterone, deferasirox, echinaceae, peginterferon alfa-2b, dẫn chất rifamycin, tocilizumab.

Tương tác rượu/thực ăn/thảo dược: Không uống rượu khi dùng imatinib, thức ăn có thể làm giảm kích ứng đường tiêu hóa, tránh dùng nước ép bưởi vì có thể làm tăng nồng độ imatinib. Không dùng thảo dược St John wort vì có thể làm tăng chuyển hóa và giảm nồng độ imatinib trong huyết tương.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở 15 - 30 °C, tránh ẩm.

Quá liều và xử trí

Có rất ít thông tin về liều sử dụng > 800 mg. Một số trường hợp quá liều được báo cáo như sau:

Người lớn dùng liều 1 200 - 1 600 mg/ngày (1 - 10 ngày) có biểu hiện buồn nôn, nôn, tiêu chảy, ban đỏ, phù, mệt mỏi, co thắt cơ, xuất huyết giâm tiêu cầu, giảm bạch cầu đơn nhân lớn, đau bụng, đau đầu, chán ăn.

Người lớn dùng liều 1 800 - 3 200 mg/ngày (6 ngày) có biểu hiện mệt mỏi, đau cơ, tăng CPK, tăng bilirubin, đau dạ dày - ruột.

Người lớn dùng 1 liều 6 400 mg có biểu hiện buồn nôn, nôn, đau bụng, sốt, phù mặt, giảm bạch cầu trung tính, tăng transaminase.

Trẻ em: 1 trường hợp trẻ nam 3 tuổi dùng liều đơn 400 mg biểu hiện nôn, tiêu chảy, mệt mỏi và 1 trường hợp trẻ nam 3 tuổi khác dùng liều đơn 980 mg bị giảm bạch cầu và tiêu chảy.

Xử trí: Ngừng thuốc, theo dõi và điều trị triệu chứng. Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

Thông tin quy chế

Imatinib 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

Glimatib; Glivec.

IMIDAPRIL

Tên chung quốc tế: Imidapril.

Mã ATC: C09AA16.

Loại thuốc: Thuốc chống tăng huyết áp, nhóm ức chế enzym chuyển angiotensin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 5 mg và 10 mg (dạng hydrochlorid).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Imidapril là một thuốc chống tăng huyết áp thuộc nhóm ức chế enzym chuyển angiotensin, có tác dụng như một tiền dược, sau khi uống chuyển thành imidaprilat. Trong huyết tương, enzym chuyển angiotensin (angiotensin converting enzyme, ACE), chuyển angiotensin I không có hoạt tính thành angiotensin II có hoạt tính co mạch mạnh, làm tăng huyết áp, đồng thời, kích thích tuyến thượng thận bài tiết aldosterone. Imidaprilat ức chế enzym chuyển angiotensin, do đó, ngăn cản chuyển angiotensin I thành angiotensin II, làm giảm angiotensin II trong huyết tương, dẫn đến giảm tác dụng co mạch và giảm tiết aldosterone. Ngoài ra, enzym chuyển còn có chức năng giáng hóa bradykinin thành chất chuyển hóa không có hoạt tính, do đó ức chế enzym chuyển angiotensin dẫn đến tăng hoạt tính của hệ kallikrein - kinin trong tuần hoàn và tại chỗ gây giãn mạch ngoại vi thông qua hoạt hóa hệ prostagladin. Imidapril cũng gián tiếp làm tăng sản xuất các yếu tố gây giãn mạch có nguồn gốc từ nội mạc mạch máu như nitric oxide thông qua thụ thể bradykinin beta₂ trên tế bào nội mạc. Với hai cơ chế trên, imidapril làm giảm huyết áp bằng cách làm giảm sức cản mạch máu toàn thân nhưng không làm tăng tần số tim do phản xạ bù trừ. Tương tự các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin khác, imidapril làm giảm tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong ở người bị suy tim mạn. Imidapril làm giảm tiền gánh, hậu gánh và sức căng thành tâm thu, tăng công năng của tim nhưng không tăng tần số tim. Imidapril gây tăng nhẹ nồng độ kali huyết thanh, đồng thời, tăng thai natri và dịch bằng cách tăng lưu lượng máu qua thận, giảm sản xuất aldosterone và hormon chống bài niệu. Lưu lượng máu qua thận tăng nhưng tốc độ lọc cầu thận thường không đổi.

Imidapril làm giảm huyết áp ở tư thế ngồi, đứng hoặc nằm ngửa với mức độ như nhau. Tác dụng hạ huyết áp được ghi nhận mạnh nhất sau 6 - 8 giờ dùng thuốc. Ở một số bệnh nhân, cần vài tuần điều trị mới đạt được hiệu quả kiểm soát huyết áp tối ưu. Tác dụng hạ huyết áp được duy trì khi điều trị kéo dài. Dùng thuốc đột ngột không làm tăng nhanh huyết áp.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi uống, imidapril hấp thu nhanh nhưng không hoàn toàn; sinh khả dụng đường uống của imidapril khoảng 70%. Thức ăn làm giảm hấp thu thuốc. Nồng độ cực đại trong huyết tương của imidapril đạt khoảng 2 giờ sau khi dùng thuốc.

Phân bố: Imidapril và chất chuyển hóa imidaprilat có hoạt tính đều liên kết với protein huyết tương ở mức độ trung bình, tương ứng khoảng 85% và 53%.

Chuyển hóa: Imidapril được chuyển hóa nhanh ở gan, chủ yếu thông qua thủy phân gốc ethyl ester, tạo thành chất chuyển hóa có hoạt tính là imidaprilat. Thời gian đạt nồng độ cực đại trong huyết tương của imidaprilat trong khoảng 7 giờ sau khi uống thuốc. Sinh khả dụng tuyệt đối của imidaprilat khoảng 42%.

Thải trừ: Nồng độ imidapril trong huyết tương giảm theo một pha với nửa đời sinh học khoảng 2 giờ. Nồng độ imidaprilat trong huyết tương giảm theo hai pha với nửa đời ở pha đầu khoảng 7 - 9 giờ và nửa đời ở pha cuối trên 24 giờ. Khoảng 40% liều thuốc được đào thải vào nước tiểu, phần còn lại vào phân.

Khi dùng liều lặp lại, nồng độ của imidaprilat đạt trạng thái ổn định khoảng 5 ngày sau liều imidapril đầu tiên. Nồng độ trong huyết tương và AUC của imidapril và imidaprilat tăng lên ở bệnh nhân suy thận. AUC của imidaprilat tăng gấp hai lần ở bệnh nhân có Cl_{cr}: 30 - 80 ml/phút và tăng gấp gần mươi lần ở bệnh nhân có Cl_{cr}: 10 - 29 ml/phút. Có rất ít kinh nghiệm dùng thuốc trong các mức độ suy thận, nhất là khi dùng liều 20 mg trong suy thận. Ở bệnh nhân suy

gan, AUC của imidapril và imidaprilat hơi cao hơn so với người khỏe mạnh, trong khi đó thời gian đạt được nồng độ đỉnh tương tự nhau ở 2 nhóm. Ở người suy thận, nửa đời của imidaprilat (nhưng không phải của imidapril) kéo dài đáng kể trong khi nửa đời của imidapril không tăng.

Imidapril và imidaprilat loại bỏ được bằng thẩm phân máu.

Chỉ định

Điều trị tăng huyết áp vô căn ở người lớn.

Chống chỉ định

Quá mẫn với imidapril hoặc các thuốc nhóm ức chế enzym chuyển angiotensin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Tiền sử phù mạch liên quan đến các thuốc nhóm ức chế enzym chuyển angiotensin.

Fù mạch đặc ứng hoặc do di truyền.

Phụ nữ có thai trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ.

Suy thận nặng cần hoặc không cần thẩm tách máu ($Cl_{cr} < 10 \text{ ml/phút}$).

Thận trọng

Nguy cơ hạ huyết áp: Imidapril có thể gây hạ huyết áp nặng, đặc biệt sau liều thuốc đầu tiên. Hạ huyết áp có biểu hiện triệu chứng hiểm gặp ở bệnh nhân tăng huyết áp không biến chứng và thường xảy ra hơn ở các bệnh nhân có giảm khối lượng tuần hoàn do sử dụng thuốc lợi tiểu liều cao, có chế độ ăn han chế muối, đang thẩm tách máu, tiêu chảy hoặc nôn. Những bệnh nhân này nên được giám sát rất chặt chẽ khi bắt đầu điều trị, sử dụng imidapril liều thấp 2,5 mg và hiệu chỉnh liều thận trọng sau đó. Với bệnh nhân thiếu máu cục bộ cơ tim hoặc mạch máu não, nên cân nhắc áp dụng mức liều trên.

Bệnh nhân hẹp van động mạch chủ hoặc hẹp van hai lá hoặc bệnh lý phì đại cơ tim.

Một số rối loạn tạo máu được ghi nhận như giảm bạch cầu và bạch cầu hạt (đặc biệt ở bệnh nhân có suy thận và ở các bệnh nhân có rối loạn mạch máu collagen như bệnh Lupus ban đỏ và xơ cứng bì), giảm tiểu cầu và thiếu máu. Trong trường hợp cần thiết phải sử dụng imidapril, cần thường xuyên xét nghiệm số lượng bạch cầu và công thức bạch cầu trước khi bắt đầu điều trị, hai tuần một lần, trong ba tháng đầu và định kỳ kiểm tra sau đó. Trong suốt quá trình điều trị, cần hướng dẫn bệnh nhân thông báo ngay cho bác sĩ khi có các dấu hiệu nhiễm khuẩn (đau họng, sốt..).

Bệnh nhân suy thận: Bệnh nhân có $Cl_{cr} < 30 \text{ ml/phút}$ không nên sử dụng imidapril. Cần giảm liều imidapril cho các bệnh nhân có $Cl_{cr} : 30 - 80 \text{ ml/phút}$. Theo dõi chặt chẽ chức năng thận của bệnh nhân trong suốt quá trình điều trị. Suy thận liên quan đến các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin chủ yếu xảy ra ở các bệnh nhân có suy tim nặng hoặc có bệnh thận tiềm tàng, bao gồm cả hẹp động mạch thận.

Bệnh nhân hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận ở bệnh nhân còn một thận. Cần giám sát chặt chẽ khi bắt đầu điều trị, sử dụng liều thấp, hiệu chỉnh liều thận trọng và theo dõi chức năng thận.

Nguy cơ phù mạch thâm kinh ở mặt, các chi, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản có thể xảy ra bất kỳ lúc nào trong đợt điều trị. Bệnh nhân đang điều trị thải lọc LDL bằng dextran sulfat, thẩm tách máu với màng có hệ số lọc cao hoặc đang được giải mẫn cảm nọc độc côn trùng (ong, kiến..) do nguy cơ xảy ra phản ứng giả phản vệ.

Xo gan do nguy cơ vàng da úm mê, viêm gan hoặc tiến triển thành hoại tử gan bùng phát và có thể gây tử vong.

Nguy cơ hạ huyết áp nặng, thậm chí tụt huyết áp kịch phát ở bệnh nhân đang trải qua phẫu thuật lớn hoặc đang được gây mê với các thuốc có tác dụng hạ huyết áp.

Nguy cơ tăng kali huyết, đặc biệt trên các bệnh nhân suy thận, đái tháo đường không được kiểm soát hoặc 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). Nếu sử dụng imidapril với bất kỳ thuốc nào kể trên, cần theo dõi định kỳ nồng độ kali huyết thanh.

Nguy cơ protein niệu, đặc biệt ở bệnh nhân có suy thận mắc kèm. Bệnh nhân đái tháo đường: Theo dõi chặt chẽ nồng độ đường huyết ở các bệnh nhân có tiền sử đã được điều trị bằng các thuốc điều trị đái tháo đường đường uống hoặc insulin trong tháng đầu tiên sử dụng imidapril.

Thận trọng khi sử dụng imidapril ở người cao tuổi, do khả năng nhạy cảm hơn với thuốc. Ở bệnh nhân trên 65 tuổi, nên đánh giá chức năng thận khi bắt đầu điều trị và sử dụng liều khởi đầu 2,5 mg hàng ngày.

Thận trọng khi sử dụng imidapril ở trẻ em do độ an toàn và hiệu quả chưa được xác lập.

Thời kỳ mang thai

Tương tự các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin khác, imidapril không được khuyến cáo sử dụng trong ba tháng đầu thai kỳ do tăng nhẹ nguy cơ sinh quái thai. Khi phát hiện có thai, cần ngừng ngay sử dụng các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin và thay thế bằng thuốc khác. Sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin trong ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ có thể gây độc cho thai nhi (giảm chức năng thận, ít nước ối, chậm cốt hóa xương sọ) và trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali huyết). Do đó, không dùng các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin cho phụ nữ có thai (đặc biệt trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ).

Thời kỳ cho con bú

Do thông tin về việc sử dụng ở phụ nữ cho con bú còn rất hạn chế, không khuyến cáo sử dụng imidapril và các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin nói chung ở phụ nữ cho con bú và nên lựa chọn thuốc khác để thay thế.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Đau đầu, chóng mặt, mệt, ngủ gà.

Hô hấp: Ho khan.

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Đánh trống ngực.

Thần kinh: Rối loạn mạch máu não, ngất, dị cảm.

Hô hấp: Viêm mũi.

Tiêu hóa: Nôn, đau thượng vị, rối loạn tiêu hóa.

Da: Phát ban trên da, ngứa.

Nhiễm trùng và ký sinh trùng: Viêm phế quản, nhiễm virus, nhiễm khuẩn hô hấp trên.

Toàn thân: Đau ngực, đau chi, phù (khớp, ngoại vi).

Chỉ số xét nghiệm: Tăng nồng độ kali huyết thanh, tăng nồng độ creatinin huyết thanh, tăng nồng độ urê huyết thanh, tăng ALAT, tăng gamma-GT.

Hiếm gặp, ADR < 1/1 000

Máu và hệ miễn dịch: Giảm bạch cầu, thiếu máu.

Chỉ số xét nghiệm: Tăng amylase máu, tăng ASAT, giảm albumin huyết thanh, tăng phosphatase kiềm, giảm protein huyết thanh, suy giảm chức năng thận.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các phản ứng quá mẫn trên da (ban da, ngứa, ngoại ban, mày đay) thường mất đi khi ngừng thuốc hoặc giảm liều và/hoặc dùng các thuốc chống dị ứng đặc hiệu.

Nếu xảy ra hạ huyết áp nặng, cần đặt bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa, tăng khói lượng tuần hoàn bằng truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9%. Có thể cần hiệu chỉnh liều thuốc khi xảy ra hạ huyết áp nặng sau liều đầu tiên.

Ho khan, giảm bạch cầu thường mất đi khi ngừng thuốc.

Nếu xảy ra phù mạch ở lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản có nguy cơ tử vong, cần ngừng dùng thuốc, tiêm dưới da adrenalin dung dịch 1:1 000 ngay lập tức, sử dụng các thuốc chống dị ứng đặc hiệu và/hoặc đảm bảo thông khí cho bệnh nhân.

Ngừng thuốc và có biện pháp theo dõi hợp lý khi xảy ra vàng da hoặc tăng enzym gan rõ rệt trong khi sử dụng thuốc.

Nếu xảy ra suy thận hoặc tăng urê và creatinin huyết thanh nhất thời khi dùng đồng thời thuốc lợi tiểu, cần giảm liều imidapril và/hoặc ngừng dùng các thuốc lợi tiểu.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Imidapril được dùng theo đường uống, liều dùng được tính theo dạng muối hydroclorid.

Uống thuốc ngày 1 lần, 15 phút trước bữa ăn, uống đúng giờ.

Do một số bệnh nhân có thể bị hạ huyết áp nặng khi bắt đầu điều trị bằng các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, nên uống liều thuốc đầu tiên trước giờ đi ngủ.

Liều lượng:

Người lớn: Liều khởi đầu thường dùng của imidapril là 5 mg, 1 lần/ngày.

Ít nhất sau 3 tuần điều trị mà không kiểm soát được huyết áp, liều có thể tăng lên 10 mg/ngày (liều hàng ngày có hiệu quả nhất). Có một số ít người bệnh có thể phải cần đến liều 20 mg/ngày (liều tối đa khuyến cáo), trường hợp này có thể cần nhắc sử dụng phối hợp với một thuốc lợi tiểu.

Chưa xác định được lợi ích khi phối hợp imidapril với các thuốc chống tăng huyết áp khác.

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi): Liều khởi đầu là 2,5 mg, 1 lần/ngày, hiệu chỉnh liều theo đáp ứng huyết áp của bệnh nhân. Liều tối đa khuyến cáo: 10 mg, 1 lần/ngày.

Suy thận: Trước khi điều trị, phải kiểm tra chức năng thận nếu có nghi ngờ tổn thương thận.

Cl_{cr} : 30 - 80 ml/phút: Liều phải giảm, liều khởi đầu khuyến cáo 2,5 mg/ngày.

Cl_{cr} : 10 - 29 ml/phút: Kinh nghiệm còn hạn chế, cho thấy AUC của imidaprilat tăng, không nên dùng imidapril.

Cl_{cr} : < 10 ml/phút: Chống chỉ định dùng imidapril.

Suy gan: Cần thận trọng khi sử dụng imidapril ở bệnh nhân suy gan. Liều khởi đầu được khuyến cáo là 2,5 mg, 1 lần/ngày.

Trẻ em: Không sử dụng cho trẻ em do độ an toàn và hiệu quả khi sử dụng imidapril trên đối tượng này chưa được xác lập.

Bệnh nhân đặc biệt dễ bị tụt huyết áp sau khi uống liều đầu tiên: Trước khi điều trị, phải điều trị thiếu hụt nước, điện giải và ngừng tất cả các thuốc lợi tiểu đang dùng trong 2 - 3 ngày trước khi cho imidapril. Nếu không thể được, cho điều trị với liều đầu tiên 2,5 mg/ngày. Ở người tăng huyết áp bị suy tim, đã thấy bị tụt huyết áp triệu chứng sau điều trị bằng thuốc ức chế ACE. Ở các bệnh nhân này, phải cho liều đầu tiên 2,5 mg/ngày và phải theo dõi sát. Các bệnh nhân có nguy cơ tụt huyết áp cần phải được theo dõi sát, tốt nhất tại bệnh viện trong 6 - 8 giờ sau khi uống liều imidapril đầu tiên và mỗi lần tăng liều imidapril và lợi tiểu. Các bệnh nhân có cơn đau thắt ngực hoặc một bệnh về mạch máu não cũng phải được theo dõi như vậy khi dùng imidapril. Các bệnh nhân này có tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não khi bị tụt huyết áp nặng.

Tương tác thuốc

Thuốc chống tăng huyết áp nhóm chẹn kênh calcidiol dẫn chất dihydropyridin: Dùng đồng thời với imidapril làm tăng tác dụng hạ huyết áp. Cần thận trọng và theo dõi chặt bệnh nhân khi phối hợp 2 loại thuốc này.

Thuốc lợi tiểu: Dùng đồng thời với imidapril có thể gây hạ huyết áp nặng khi sử dụng liều imidapril đầu tiên, nhất là khi dùng thuốc lợi tiểu ở liều cao. Suy thận, đặc biệt suy thận cấp đã được báo cáo khi phối hợp hai thuốc. Hạ kali huyết do sử dụng các thuốc lợi tiểu thai kali vẫn có thể xảy ra khi dùng đồng thời imidapril. Cần thận trọng và theo dõi chặt bệnh nhân khi phối hợp 2 loại thuốc này.

Thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs): Sử dụng NSAIDs có thể làm tăng huyết áp của những bệnh nhân đang dùng thuốc chống tăng huyết áp (bao gồm cả các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin) tuy một số nghiên cứu cho thấy tương tác này không có ý nghĩa lâm sàng. Mức độ tương tác khác nhau giữa các thuốc NSAIDs nhưng phối hợp với indomethacin có thể gây tác dụng rõ rệt nhất. Dùng đồng thời NSAIDs và các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin còn tăng nguy cơ suy thận và tăng kali huyết thanh. Cần thận trọng và theo dõi chặt bệnh nhân khi phối hợp 2 loại thuốc này.

Lithi: Dùng đồng thời với imidapril, làm tăng nồng độ lithi trong máu dẫn đến ngộ độc lithi. Theo dõi chặt chẽ bệnh nhân, giám sát biểu hiện độc tính của lithi và nồng độ lithi huyết tương.

Epoetin: Epoetin gây tăng huyết áp, vì vậy, dùng đồng thời với imidapril làm giảm tác dụng hạ huyết áp của imidapril. Hiện chưa rõ liệu thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin có ảnh hưởng đến hiệu quả của epoetin hay không nhưng có thể sau vài tháng, tương tác mới xuất hiện. Về lý thuyết, tác dụng cộng hợp tăng kali huyết thanh có thể xảy ra khi dùng đồng thời thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin với epoetin.

Thuốc lợi tiểu giữ kali, các chế phẩm bổ sung chứa kali: Dùng đồng thời với imidapril làm tăng kali huyết thanh, đặc biệt ở bệnh nhân có suy thận mắc kèm. Không nên sử dụng đồng thời imidapril với các thuốc khác có khả năng làm tăng kali huyết, ngoại trừ trường hợp bệnh nhân đang có nồng độ kali huyết thanh thấp. Trong trường hợp cần thiết phải sử dụng đồng thời, định kỳ theo dõi nồng độ kali huyết thanh của bệnh nhân.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

Quá liều và xử trí

Các triệu chứng quá liều của imidapril bao gồm: Hạ huyết áp nặng, sốc, bất tỉnh, nhịp tim chậm, rối loạn điện giải và suy thận. Khi xảy ra quá liều cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ, thường xuyên kiểm tra nồng độ điện giải và nồng độ creatinin huyết thanh. Thực hiện các biện pháp điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ như rửa dạ dày, sử dụng các chất hấp phụ và natri sulfat trong vòng 30 phút sau khi xảy ra quá liều thuốc.

Nếu xảy ra hạ huyết áp triệu chứng, cần đặt bệnh nhân trong tư thế chống sốc, truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9%. Có thể tiêm atropin để điều trị nhịp tim chậm và tình trạng kích thích dây thần kinh phế vị quá mức. Cần nhắc việc sử dụng máy tạo nhịp. Thảm tách máu có thể loại bỏ được imidapril và imidaprilat khỏi tuần hoàn, tuy nhiên cần tránh sử dụng màng có hệ số lọc cao.

Thông tin qui chế

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

Tên thương mại

Espotil; Idatril; Imidagi 10; Indopril 5; Palexus; Tanatril.

IMIPENEM VÀ THUỐC Ủ CÁCH CHẾ ENZYME

Tên chung quốc tế: Imipenem and enzyme inhibitor.

Mã ATC: J01DH51.

Loại thuốc: Kháng sinh nhóm beta-lactam.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng thuốc bột để pha tiêm:

Tiêm bắp: Imipenem 500 mg và cilastatin 500 mg; imipenem 750 mg và cilastatin 750 mg.

Tiêm tĩnh mạch: Imipenem 250 mg và cilastatin 250 mg; imipenem 500 mg và cilastatin 500 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Imipenem là một kháng sinh carbapenem bán tổng hợp thuộc nhóm beta-lactam có phổ tác dụng rất rộng. Thuốc có tác dụng diệt khuẩn tương tự penicilin do ức chế sự tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Imipenem có ái lực và gắn kết với phần lớn các protein gắn penicilin (PBP) của vi khuẩn bao gồm PBP 1a, 1b, 2, 4, 5 và 6. Tuy nhiên, thuốc dễ bị chuyển hóa ở thận bởi enzym dehydropeptidase I. Do vậy, imipenem thường được dùng kết hợp với cilastatin, một chất ức chế enzym. Trên thực tế, cilastatin không có tác dụng kháng khuẩn, mà chỉ đóng vai trò như một chất bảo vệ, tránh cho imipenem không bị thủy phân bởi enzym.

In vitro, imipenem thể hiện tác dụng mạnh với hầu hết các vi khuẩn Gram dương ura khí bao gồm các chủng *Streptococcus*, *Staphylococcus* sinh penicillinase và không sinh penicillinase, mặc dù tác dụng trên các chủng *Staphylococcus aureus* kháng methicillin không ổn định.

Imipenem có tác dụng mạnh và trung bình với các chủng *Enterococcus faecalis* (trừ *E. faecium* đã kháng), *Nocardia*, *Rhodococcus* và *Listeria* spp.

Với vi khuẩn Gram âm, imipenem có tác dụng với nhiều chủng *Enterobacteriace* như *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella* và *Yersinia*. Tác dụng với *Pseudomonas aeruginosa* tương tự như ceftazidim. Thuốc cũng có tác dụng với các chủng *Acinetobacter* spp. và *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria* spp. kể cả các chủng sinh penicillinase.

Với vi khuẩn kỵ khí: *In vitro*, imipenem có tác dụng trên hầu hết các chủng Gram dương kỵ khí như *Actinomyces*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Eubacterium* cũng như các vi khuẩn Gram âm kỵ khí như *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Clotridium* spp. Tuy nhiên, *C. difficile* chỉ nhạy cảm vừa phải.

Imipenem không có tác dụng với *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma* spp., nấm và virus.

In vitro, đã thấy thông báo có sự đối kháng giữa imipenem và các beta-lactam khác. Imipenem có tác dụng hiệp đồng với một số aminoglycosid trên các chủng *P. aeruginosa* phân lập được.

Imipenem là một chất cảm ứng mạnh của beta-lactamase của các vi khuẩn Gram âm, nhưng nói chung là bền hơn so với các kháng sinh khác như cefoxitin, cefotaxim hoặc cefuroxim.

Sự kháng thuốc đã thấy thông báo với các vi khuẩn Gram dương, bao gồm *Staphylococcus epidermidis* và các chủng *Staphylococcus* kháng methicillin. *In vitro*, một số chủng *S. aureus* kháng methicillin đã kháng imipenem, mặc dù trước đó có nhạy cảm với thuốc.

Đã thấy thông báo một số chủng *Pseudomonas aeruginosa* kháng imipenem - cilastatin trong quá trình điều trị làm cho điều trị không đạt hiệu quả. Cơ chế kháng chưa rõ, nhưng sự kháng thuốc tăng rất nhanh sau khi bắt đầu điều trị. Riêng đối với *P. aeruginosa* có thể hạn chế kháng thuốc bằng cách điều trị phối hợp với một kháng sinh aminoglycosid.

Nhiều chủng *Ps. cepacia* và hầu hết các chủng *Xanthomonas maltophilia*, *Yersinia enterocolitica*, *Nocardia asteroides* và *Legionella* spp., *Chlamydia trachomatis* đều đã thấy kháng thuốc. Chưa thấy xảy ra sự kháng chéo giữa imipenem với các kháng sinh khác như các cephalosporin, penicilin và các aminoglycosid. Tuy nhiên, các chủng *P. aeruginosa* kháng imipenem cũng kháng với meropenem.

In vitro, đã có báo cáo *B. fragilis* kháng metronidazol kháng chéo với imipenem, amoxicilin và clavulanat, tetracycline.

Trên lâm sàng, imipenem đã được chứng minh là có tác dụng tốt với hầu hết những vi khuẩn quan trọng nhất bao gồm phần lớn các vi khuẩn Gram dương, Gram âm, ura khí, kỵ khí và bền vững với các beta-lactamase của vi khuẩn. Vì thuốc vào được dịch não tủy và có tác dụng với cả liên cầu khuẩn beta nhóm B và *Listeria* nên imipenem cũng có tác dụng tốt đối với viêm màng não và nhiễm khuẩn ở trẻ sơ sinh.

Hiện nay, sự kết hợp imipenem - cilastatin có hiệu quả khá tốt nên có nhiều nguy cơ bị lạm dụng. Do đó chỉ nên dùng thuốc này trong những trường hợp bệnh rất nặng. Đây là một kháng sinh lựa chọn thứ ba cho những trường hợp cấp cứu nặng, chỉ dùng khi các thuốc khác không có hiệu quả.

Dược động học

Imipenem thực tế không hấp thu qua đường uống, nên phải dùng đường tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch. Khi tiêm bắp imipenem liều 500 mg cùng với cilastatin, nồng độ đỉnh huyết tương đạt được khoảng 10 microgam/ml trong vòng 2 giờ. Sự hấp thu kéo dài và duy trì được nồng độ thuốc khoảng 2 microgam/ml trong vòng 6 - 8 giờ. Sinh khả dụng đường tiêm bắp đạt khoảng 75%. Tiêm truyền tĩnh mạch liều 500 mg imipenem trong 30 phút, nồng độ đỉnh huyết thanh đạt được khoảng 30 - 40 mg/lít.

Kết hợp imipenem với cilastatin, một chất ức chế dehydropeptidase I làm tăng nồng độ imipenem trong nước tiểu, mà không ảnh hưởng tới nồng độ thuốc trong huyết thanh. Chỉ khoảng 5 - 45% liều imipenem được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không đổi, tăng lên khoảng 70% khi dùng kết hợp với cilastatin. Dược động học của imipenem và cilastatin tương tự nhau. Khoảng 20% imipenem và 40% cilastatin liên kết với protein huyết thanh. Nửa đời thải trừ của imipenem và cilastatin đều khoảng 1 giờ, kéo dài trong trường hợp suy giảm chức năng thận và trẻ sơ sinh (3 giờ đối với imipenem và 12 giờ đối với cilastatin ở người bệnh vô niệu). Do đó cần phải điều chỉnh liều tùy theo chức năng thận. Người cao tuổi thường bị giảm chức năng thận, do đó nên dùng liều bằng khoảng 50% liều bình thường.

Imipenem - cilastatin khuếch tán tốt vào trong nhiều mô của cơ thể, nước bọt, đờm, mô màng phổi, dịch khớp, dịch não tủy và mô xương. Imipenem và cilastatin phân bố vào nhau thai và nước ối, có bài tiết ra sữa. Imipenem có khả năng phân bố vào dịch não tủy nhưng với nồng độ thấp, bằng khoảng 1 - 10% nồng độ trong huyết thanh. Trẻ em 4 tháng tuổi đến 11 tuổi bị viêm màng não dùng liều 25 mg/kg truyền tĩnh mạch, sau khi truyền 1,5 - 3,6 giờ, nồng độ trong dịch não tủy đạt khoảng 0,27 - 3,5 microgam/ml.

Imipenem thải trừ qua lọc ở cầu thận và bài tiết ở ống thận, chuyển hóa một phần ở thận bởi dehydropeptidase I tạo thành chất chuyển hóa không có tác dụng mà lại độc với thận. Khoảng 1% imipenem đào thải qua mật vào phân.

Cilastatin cũng được đào thải chính vào nước tiểu, chủ yếu ở dạng không chuyển hóa và khoảng 12% ở dạng N-acetyl cilastatin.

Cả imipenem và cilastatin đều có thể loại bỏ bằng thẩm phân máu.

Chỉ định

Mặc dù imipenem là thuốc kháng khuẩn rất mạnh, nhưng không nên lạm dụng thuốc. Imipenem không phải là thuốc lựa chọn đầu